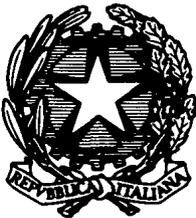
Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale„ n. 140 del 17 giugno 1996 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 17 giugno 1996** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 98

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 21 maggio 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale TAXOTERE - Docetaxel, autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali.

DECRETO MINISTERIALE 24 maggio 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale NOVOSEVEN - Eptacog alfa (attivato), autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali.

DECRETO MINISTERIALE 3 giugno 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale GONAL F - ormone follicolo stimolante da DNA ricombinante, autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 21 maggio 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Taxotere - Docetaxel, autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali.

Specialità medicinale TAXOTERE - Docetaxel, autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/95/002/001 - Taxotere 20 mg/0,5 ml - concentrato per infusione - flacone monodose;

EU/1/95/002/002 - Taxotere 80 mg/2,0 ml - concentrato per infusione - flacone monodose;

Titolare A.I.C.: Rhone Poulenc Rorer S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92165 - Antony Cedex - Francia.

IL DIRIGENTE DEL DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DEI FARMACI

Vista la decisione della Commissione europea n. 2849 del 27 novembre 1995 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 28 novembre 1995, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Taxotere, rilasciata secondo la procedura Europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla Direttiva 93/39;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi dei medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Taxotere, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Taxotere debba venire attribuito un numero di identificazione nazionale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 29 aprile 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Taxotere nella confezione da 20 mg viene attribuito il numero di identificazione nazionale:

032391017 (in base 10), 0YWHV9 (in base 32).

Alla confezione da 80 mg viene attibuito il numero di identificazione nazionale:

032391029 (in base 10), 0YWHVP (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Taxotere - Docetaxel ai fini della rimborsabilità è classificata in fascia H.

Art. 3.

I prezzi della specialità medicinale Taxotere per la cessione a centri ospedalieri ed istituti di cura specializzati e convenzionati, derivanti da contrattazione con l'azienda interessata, sono i seguenti:

n. 1 flacone da 20 mg + fiala solvente L. 294.800;

n. 1 flacone da 80 mg + fiala solvente L. 1.100.800.

Art. 4.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 21 maggio 1996

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
(Articolo 4a della direttiva 65/65/CEE, successivamente modificata)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO per TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

1. NOME COMMERCIALE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconi monodose di TAXOTERE contenenti 20 mg di docetaxel (anidro), in 0,5 ml di polisorbato 80. La soluzione viscosa, contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per infusione - Soluzione per uso parenterale da diluire.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche.

TAXOTERE (docetaxel) è indicato per il trattamento in monoterapia di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico:

a) resistenti o con recidiva dopo una precedente chemioterapia citotossica.

b) con recidiva durante una terapia citotossica adiuvante.

La terapia citotossica precedente deve includere un antraciclina.

L'utilizzo di docetaxel deve essere limitato a reparti specializzati nella somministrazione di terapie citotossiche e la sua somministrazione deve essere effettuata sotto il controllo di un oncologo specializzato.

4.2. Posologia e metodo di somministrazione

Dosaggio raccomandato:

Il dosaggio raccomandato di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m^2 in infusione endovenosa di un'ora ogni tre settimane. (vedi "ISTRUZIONI E MODALITA' D'USO"). I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, specialmente durante la prima e la seconda infusione di docetaxel, a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità (si veda paragrafo "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO").
Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità.

Adattamento della posologia durante il trattamento:

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è $\geq$ 1500 cellule/mm^3.
Nei pazienti in corso di terapia con docetaxel in cui compaia una neutropenia febbrile, una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm^3 per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o ingravescenti, o neuropatia periferica grave, il dosaggio di docetaxel deve essere ridotto da 100 mg/m^2 a 75 mg/m^2. Se le suddette reazioni dovessero persistere con un dosaggio di 75 mg/m^2, il dosaggio deve essere ridotto da 75 mg/m^2 a 55 mg/m^2 o si deve interrompere la terapia.

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza epatica
Sulla base dei dati farmacocinetici, in pazienti che presentino contemporaneamente valori elevati delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori a 1,5 volte il limite superiore del normale intervallo (LSN) e un aumento della fosfatasi alcalina superiore di 2,5 volte LSN, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m^2 (si veda il paragrafo "proprietà farmacocinetiche"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina aumentati e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN e di fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN, non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e il docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Bambini: La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nei bambini non è stata ancora accertata.

Anziani: Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

4.3. Controindicazioni

Il docetaxel è controindicato nei pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità al farmaco o al polisorbato 80.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili < 1500 cellule/mm^3.

Il docetaxel non deve assolutamente essere usato dalle donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave, in mancanza di dati disponibili (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO" e "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni d'uso

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

Gravi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da ipotensione, broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono comparse approssimativamente nel 7 % dei pazienti in terapia con docetaxel. Tuttavia, in pazienti trattati con corticosteroidi orali il giorno precedente la terapia con docetaxel, non sono state osservate reazioni di ipersensibilità gravi.

Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 8 giorni (valore mediano) ma nei pazienti trattati precedentemente a forti dosi questo intervallo può essere abbreviato. Durante il trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo.I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finchè il valore dei neutrofili non ritorni superiore a 1500 cellule/mm^3 (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").
Per controllare una eventuale comparsa di mielotossicità, si raccomanda di eseguire frequentemente un emocromo completo in tutti i pazienti in terapia con docetaxel. In caso di grave neutropenia (< 500 cellule/mm^3 per sette giorni più) nel corso di un ciclo di docetaxel, si raccomanda di ridurre la dose nei successivi cicli terapeutici o di adottare appropriate misure sintomatiche.

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione.
Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione con una riduzione della pressione arteriosa di oltre 20 mm Hg o broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato.
I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

Reazioni cutanee

E' stato osservato eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmo delle mani e pianta dei piedi) con edema seguito da desquamazione.
Sintomi gravi quali eruzioni seguite da desquamazione che hanno portato alla interruzione o alla sospensione del trattamento con docetaxel sono state osservate nell'1,7 % dei pazienti (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE"). Non é stata osservata epidermolisi bollosa.

Ritenzione di liquidi

Se non controindicati, una premedicazione con corticosteroidi orali quali ad esempio desametazone 16 mg al giorno per 5 giorni, a partire dal giorno precedente la somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi, così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").
I pazienti con grave ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

Disfunzioni epatiche

Esami di controllo della funzionalità epatica devono essere condotti prima del trattamento e prima di ogni ciclo.
In pazienti con valori delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori di 1,5 volte il LSN e aumento della fosfatasi alcalina di 2,5 volte il LSN, la dose raccomandata di docetaxel è di di 75 mg/m^2 (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina aumentati e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN e di fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Sistema nervoso

Una neurotossicità periferica grave è stata osservata nel 3,6% dei pazienti e ha richiesto una riduzione della dose (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

Altro

Devono essere adottate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo la sua sospensione.

4.5. Interazioni

Non vi sono studi eseguiti ad hoc per valutare le interazioni farmacologiche del docetaxel.

Studi in vitro hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla somministrazione contemporanea di composti inducenti o inibenti il citocromo P450 3A o che vengano da questo metabolizzati (e possano perciò' inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Di conseguenza usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali farmaci per il rischio potenziale di interazioni importanti.
Il docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione in vivo tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni in vitro tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desametazone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame della digitossina.

4.6. Uso in gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi nella donna in gravidanza.
In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto.
Come per altri farmaci citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide. Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.
Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se sia escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

4.7. Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

E' improbabile che docetaxel abbia influenza sulla capacità di guidare o di utilizzare macchine.

4.8. Effetti indesiderati

La valutazione delle reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di docetaxel è stata effettuata su 837 pazienti che hanno assunto il farmaco alla dose di 100 mg/m^2 in infusione endovenosa di un'ora. Questi pazienti sono stati reclutati in 24 studi di Fase II eseguiti in Europa e Nord America (228 con tumore alla mammella, 609 con altri tipi di tumore).

Ematologia

La reazione avversa più frequentemente comparsa nel corso del trattamento con docetaxel (in pazienti non trattati con G-CSF) era la neutropenia, reversibile e non cumulativa. La mediana del nadir era di 8 giorni e la durata mediana di neutropenia grave (< 500 cellule/mm^3) era di 7 giorni.
Una neutropenia grave è comparsa nel 75% dei pazienti e la sua durata è stata superiore a 7 giorni nel 3% dei cicli valutabili.

Nel 22% dei pazienti (7,3% dei cicli) alla neutropenia (< 1000 cellule/mm^3) era associata febbre e si sono osservate infezioni associate ad una conta dei neutrofili < 1000 cellule/mm^3 nel 5,8% dei pazienti (2,5% dei cicli). Nel 19% dei pazienti (5,2% dei cicli) sono stati descritti diversi tipi di infezioni, fatali in circa l'1,5% dei casi trattati, tra cui sepsi e polmonite.

Trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm^3) è stata riportata nel 7,8% dei pazienti. Nell'1,6% dei pazienti sono stati riportati episodi di sanguinamento che solo in 2 pazienti erano associati ad una trombocitopenia grave (< 50.000 cellule/mm^3). In un paziente si è verificata una emorragia gastrointestinale fatale secondaria a trombocitopenia.

Nell'89% dei pazienti è stata osservata anemia (< 11 g/dl), grave nel 9,5% dei casi (< 8 g/dl).

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità sono comparse nel 31% dei pazienti (14% dei cicli) entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel. Le reazioni erano caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo ed hanno richiesto un intervento terapeutico. Nel 7,3% dei pazienti è stata osservata una sintomatologia grave che si è risolta dopo la sospensione del trattamento ed una appropriata terapia.

Oltre alle reazioni gravi descritte, nel 19% dei pazienti sono stati osservati sintomi minori riferibili ad una reazione di ipersensibilità. Tra questi i sintomi più frequentemente descritti sono stati vampate, esantema con o senza prurito, difficoltà di respiro, mal di schiena, dispnea e reazioni febbrili da farmaco o brividi.

Reazioni cutanee

Nel 64% dei casi si sono osservate reazioni cutanee reversibili, il 73% delle quali sono risultate reversibili entro 21 giorni. Queste risultavano caratterizzate da un esantema con eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani, ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni comparivano entro una settimana dall'infusione di docetaxel, scomparivano prima della successiva infusione e non erano invalidanti. Meno frequentemente (1,7% dei casi) sono stati riportati sintomi gravi, come eruzione seguita da desquamazione, che raramente hanno comportato l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel.
Nel 26% dei pazienti sono stati riportati disturbi ungueali, caratterizzati da ipo od iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi (2,3% dei casi).

Ritenzione di liquidi

E' stata osservata ritenzione di liquidi nel 61% (13% grave) dei pazienti non pretrattati e nel 43% (6% grave) dei pazienti pretrattati come raccomandato. Sono state riportate reazioni quali edema e meno frequentemente versamento pleurico, versamento pericardico, ascite ed aumento ponderale. L'edema periferico inizia generalmente agli arti inferiori e può divenire generalizzato con un aumento ponderale di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa sia per incidenza che per gravità. La dose cumulativa mediana di comparsa delle reazioni è risultata di 509 mg/m2 senza premedicazione e di 797 mg/m^2 dopo premedicazione , tuttavia è stata riportata anche in alcuni pazienti durante i primi cicli di terapia.
La sospensione del trattamento è stata necessaria nell' 8,6 % dei pazienti totali dopo una durata mediana di trattamento di 6 cicli e nell' 1,6% dei pazienti pretrattati come raccomandato.
La sindrome non è stata accompagnata da episodi acuti di disidratazione, oliguria o ipotensione.
La ritenzione di liquidi era lentamente reversibile dopo la sospensione di docetaxel.

Apparato digerente

Effetti gastroenterici lievi e moderati , come nausea, vomito, diarrea, stomatite, sono stati osservati nel 45%, 28%, 43% o 41% rispettivamente, dei casi trattati, con un'incidenza di reazioni gravi inferiore al 5%.

Sistema nervoso

Nel 48% dei pazienti sono comparsi sintomi neurosensitivi quali parestesia, disestesia, dolore compreso quello di tipo urente, che sono stati considerati gravi solo in meno del 3,6% dei casi.
Sintomi neuromotori, caratterizzati principalmente da debolezza, sono stati osservati nel 14% dei pazienti ed erano gravi solo nel 3,8% dei casi.
I sintomi scomparivano spontaneamente entro 3 mesi nel 36% dei pazienti con dati di neurotossicità.

Apparato cardiovascolare

Nel 4,7% dei pazienti è comparsa ipotensione che ha richiesto una terapia nello 0,5% dei casi. Reazioni cardiovascolari clinicamente significative si sono osservate in meno dell'1,8% dei pazienti. La sintomatologia includeva tachicardia atriale parossistica, flutter atriale, disritmia, ipertensione o scompenso cardiaco; la correlazione tra questi eventi e la somministrazione di docetaxel non è stata chiaramente dimostrata.

Reazioni nel sito di iniezione

Le reazioni nel sito di iniezione sono state generalmente lievi, sono comparse nel 6,1% dei pazienti e consistevano in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravaso e rigonfiamento venoso.

Fegato

Aumento di ASAT, ALAT, bilirubinemia e fosfatasi alcalina maggiori di 2.5 volte i limiti superiori della norma sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti.

Altri effetti

Alopecia è stata osservata nell'83% dei pazienti, ma è stata considerata grave solo nel 68%.
L'Alopecia era reversibile nel 13% dei pazienti per i quali sono disponibili i dati; il tempo mediano di recupero è stato di 22 settimane dopo l'iniziale perdita di capelli.
Astenia è stata osservata nel 68% dei pazienti, grave nell'11% dei casi.
Mucosite è stata riportata nel 43% dei pazienti con una sintomatologia grave nel 3,1% dei casi. Artralgie e mialgie generalmente di grado lieve o moderato sono state osservate nel 9,5% e 22% dei pazienti rispettivamente.

4.9. Sovradosaggio

Sono stati riportati due casi di sovradosaggio. Un paziente ha ricevuto 150 mg/m^2 e un altro 200 mg/m^2 in un'ora di infusione. In entrambi si sono osservate grave neutropenia, lieve astenia, reazioni cutanee e lieve parestesia che sono totalmente regredite.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in una unità specializzata e le funzioni vitali strettamente controllate. Non si conosce un antidoto per il sovradosaggio di docetaxel. Le principali precoci complicazioni del sovradosaggio dovrebbero consistere in depressione midollare, neurotossicità periferica e mucosite.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

5.1. Proprietà Farmacodinamiche

5.1.1. Dati preclinici

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e inibisce la loro disaggregazione, portando così ad una notevole diminuzione di tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Il docetaxel in vitro spezza il sistema microtubulare cellulare che è essenziale per funzioni vitali della cellula quali la mitosi e l'interfase.

Il docetaxel in vitro è citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge concentrazioni intra-cellulari elevate e durature. Inoltre docetaxel è attivo su alcune linee cellulari (ma non tutte) esprimenti un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. In vivo, docetaxel ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati, indipendentemente dallo schema posologico.

2 - Libreria - Suppl ord alla G U n 140.

Uno studio con 14C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole di prodotto immodificato.

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di Fase I.
La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n=23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata disfunzione epatica (ALAT, ASAT ≥ 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina ≥ 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

5.3. Dati preclinici di tollerabilità

La potenzialità cancerogenica di docetaxel non è stata studiata.
Il docetaxel si è dimostrato mutageno nel test in vitro di aberrazione cromosomiale in cellule CHO-K_1 e in vivo nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non è mutageno nel test di Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono consistenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Reazioni avverse sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Eccipienti

Ogni ml di soluzione di docetaxel contiene 40 mg di docetaxel anidro e 1040 mg di polisorbato 80. Ogni ml di solvente contiene etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Durata di stabilità

I flaconi integri di Taxotere concentrato per infusione devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa. La stabilità in queste condizioni è di 12 mesi per TAXOTERE® 20 mg. Il congelamento non altera il prodotto.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

I flaconi integri devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa.

6.5. Caratteristiche e capacità del contenitore

La preparazione da diluire di Taxotere concentrato per infusione parenterale è fornita in flacone monodose, sotto forma di soluzione viscosa, sterile, apirogena non acquosa, dal colore giallo chiaro o marroncino. Ad essa è incluso il solvente sterile (13% di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili).

Ogni blister contiene un flacone monodose di Taxotere (docetaxel) preparazione parenterale da diluire, equivalente a 20 mg di docetaxel (anidro) in 0,5 ml di polisorbato e una singola fiala di solvente per Taxotere contenente 1,5 ml di etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.6. Istruzioni e modalità d'uso

Raccomandazioni per maneggiare con sicurezza
Taxotere è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se Taxotere in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se Taxotere in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di Taxotere (10 mg docetaxel/ml)

Togliere dal frigorifero il numero necessario di flaconi di Taxotere e mantenerli fuori dal frigorifero per circa 5 minuti. In condizioni di asepsi aspirare in una siringa l'intero contenuto della fiala solvente ed iniettarlo nel flacone di Taxotere. Agitare ruotando manualmente il flacone per 15 secondi e mantenere questa soluzione prediluita di Taxotere a temperatura ambiente per 5 minuti.La soluzione deve essere chiara ed omogenea; potrebbe esserci della schiuma dovuta al polisorbato 80. La soluzione prediluita di Taxotere (10 mg di docetaxel/ml) è stabile per 8 ore a temperatura ambiente (15°-25°C) o in frigorifero.

b) Preparazione della soluzione per infusione

In condizione di asepsi, aspirare la quantità necessaria di soluzione prediluita di Taxotere con una siringa millimetrata ed iniettarla in una sacca o flacone di infusione contenenti 250 ml di soluzione fisiologica allo 0,9% o glucosata al 5% fino ad arrivare ad una concentrazione finale da 0,3 a 0,9 mg/ml. La soluzione deve quindi essere mescolata mediante rotazione manuale. Si raccomanda di utilizzare la soluzione per infusione prima possibile dopo la preparazione.

La soluzione per infusione di Taxotere deve essere somministrata per infusione endovenosa di un'ora a temperatura e luminosità ambiente.

Eliminazione

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare Taxotere devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

7. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RHONE-POULENC RORER S.A.
20 Avenue Raymond Aron,
92165 Antony Cedex
Francia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12 Luglio 1995

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO per TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

1. NOME COMMERCIALE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconi monodose di TAXOTERE contenenti 80 mg di docetaxel (anidro), in 2,0 ml di polisorbato 80. La soluzione viscosa, contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per infusione - Soluzione per uso parenterale da diluire.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche.

TAXOTERE® (docetaxel) è indicato per il trattamento in monoterapia di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico:

a) resistenti o con recidiva dopo una precedente chemioterapia citotossica.

b) con recidiva durante una terapia citotossica adiuvante.

La terapia citotossica precedente deve includere un antraciclina.

L'utilizzo di docetaxel deve essere limitato a reparti specializzati nella somministrazione di terapie citotossiche e la sua somministrazione deve essere effettuata sotto il controllo di un oncologo specializzato.

4.2. Posologia e metodo di somministrazione

Dosaggio raccomandato:

Il dosaggio raccomandato di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m^2 in infusione endovenosa di un'ora ogni tre settimane. (vedi "ISTRUZIONI E MODALITA' D'USO"). I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, specialmente durante la prima e la seconda infusione di docetaxel, a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità (si veda paragrafo "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO").
Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità.

Adattamento della posologia durante il trattamento:

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1500 cellule/mm^3.
Nei pazienti in corso di terapia con docetaxel in cui compaia una neutropenia febbrile, una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm^3 per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o ingravescenti, o neuropatia periferica grave, il dosaggio di docetaxel deve essere ridotto da 100 mg/m^2 a 75 mg/m^2. Se le suddette reazioni dovessero persistere con un dosaggio di 75 mg/m^2, il dosaggio deve essere ridotto da 75 mg/m^2 a 55 mg/m^2 o si deve interrompere la terapia.

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza epatica
Sulla base dei dati farmacocinetici, in pazienti che presentino contemporaneamente valori elevati delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori a 1,5 volte il limite superiore del normale intervallo (LSN) e un aumento della fosfatasi alcalina superiore di 2,5 volte LSN, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m^2 (si veda il paragrafo "proprietà farmacocinetiche"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina aumentati e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN e di fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN, non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e il docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Bambini: La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nei bambini non è stata ancora accertata.

Anziani: Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

4.3. Controindicazioni

Il docetaxel è controindicato nei pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità al farmaco o al polisorbato 80.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili < 1500 cellule/mm^3.

Il docetaxel non deve assolutamente essere usato dalle donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave, in mancanza di dati disponibili (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO" e "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni d'uso

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

Gravi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da ipotensione, broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono comparse approssimativamente nel 7 % dei pazienti in terapia con docetaxel. Tuttavia, in pazienti trattati con corticosteroidi orali il giorno precedente la terapia con docetaxel, non sono state osservate reazioni di ipersensibilità gravi.

Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 8 giorni (valore mediano) ma nei pazienti trattati precedentemente a forti dosi questo intervallo può essere abbreviato. Durante il trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo.I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finchè il valore dei neutrofili non ritorni superiore a 1500 cellule/mm^3 (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").
Per controllare una eventuale comparsa di mielotossicità, si raccomanda di eseguire frequentemente un emocromo completo in tutti i pazienti in terapia con docetaxel. In caso di grave neutropenia (< 500 cellule/mm^3 per sette giorni più) nel corso di un ciclo di docetaxel, si raccomanda di ridurre la dose nei successivi cicli terapeutici o di adottare appropriate misure sintomatiche.

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione.
Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione con una riduzione della pressione arteriosa di oltre 20 mm Hg o broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato.
I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

Reazioni cutanee

E' stato osservato eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmo delle mani e pianta dei piedi) con edema seguito da desquamazione.
Sintomi gravi quali eruzioni seguite da desquamazione che hanno portato alla interruzione o alla sospensione del trattamento con docetaxel sono state osservate nell'1,7 % dei pazienti (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE"). Non é stata osservata epidermolisi bollosa.

Ritenzione di liquidi

Se non controindicati, una premedicazione con corticosteroidi orali quali ad esempio desametazone 16 mg al giorno per 5 giorni, a partire dal giorno precedente la somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi, così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").
I pazienti con grave ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

Disfunzioni epatiche

Esami di controllo della funzionalità epatica devono essere condotti prima del trattamento e prima di ogni ciclo.
In pazienti con valori delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori di 1,5 volte il LSN e aumento della fosfatasi alcalina di 2,5 volte il LSN, la dose raccomandata di docetaxel è di di 75 mg/m^2 (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina aumentati e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN e di fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Sistema nervoso

Una neurotossicità periferica grave è stata osservata nel 3,6% dei pazienti e ha richiesto una riduzione della dose (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

Altro

Devono essere adottate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo la sua sospensione.

4.5. Interazioni

Non vi sono studi eseguiti ad hoc per valutare le interazioni farmacologiche del docetaxel.

Studi in vitro hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla somministrazione contemporanea di composti inducenti o inibenti il citocromo P450 3A o che vengano da questo metabolizzati (e possano percio' inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Di conseguenza usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali farmaci per il rischio potenziale di interazioni importanti.
Il docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione in vivo tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni in vitro tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desametazone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame della digitossina.

4.6. Uso in gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi nella donna in gravidanza.
In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto.
Come per altri farmaci citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide. Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.
Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se sia escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

4.7. Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

E' improbabile che docetaxel abbia influenza sulla capacità di guidare o di utilizzare macchine.

4.8. Effetti indesiderati

La valutazione delle reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di docetaxel è stata effettuata su 837 pazienti che hanno assunto il farmaco alla dose di 100 mg/m^2 in infusione endovenosa di un'ora. Questi pazienti sono stati reclutati in 24 studi di Fase II eseguiti in Europa e Nord America (228 con tumore alla mammella, 609 con altri tipi di tumore).

Ematologia

La reazione avversa più frequentemente comparsa nel corso del trattamento con docetaxel (in pazienti non trattati con G-CSF) era la neutropenia, reversibile e non cumulativa. La mediana del nadir era di 8 giorni e la durata mediana di neutropenia grave (< 500 cellule/mm^3) era di 7 giorni.
Una neutropenia grave è comparsa nel 75% dei pazienti e la sua durata è stata superiore a 7 giorni nel 3% dei cicli valutabili.

Nel 22% dei pazienti (7,3% dei cicli) alla neutropenia (< 1000 cellule/mm^3) era associata febbre e si sono osservate infezioni associate ad una conta dei neutrofili < 1000 cellule/mm^3 nel 5,8% dei pazienti (2,5% dei cicli). Nel 19% dei pazienti (5,2% dei cicli) sono stati descritti diversi tipi di infezioni, fatali in circa l'1,5% dei casi trattati, tra cui sepsi e polmonite.

Trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm^3) è stata riportata nel 7,8% dei pazienti. Nell'1,6% dei pazienti sono stati riportati episodi di sanguinamento che solo in 2 pazienti erano associati ad una trombocitopenia grave (< 50.000 cellule/mm^3). In un paziente si è verificata una emorragia gastrointestinale fatale secondaria a trombocitopenia.

Nell'89% dei pazienti è stata osservata anemia (< 11 g/dl), grave nel 9,5% dei casi (< 8 g/dl).

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità sono comparse nel 31% dei pazienti (14% dei cicli) entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel. Le reazioni erano caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo ed hanno richiesto un intervento terapeutico. Nel 7,3% dei pazienti è stata osservata una sintomatologia grave che si è risolta dopo la sospensione del trattamento ed una appropriata terapia.

Oltre alle reazioni gravi descritte, nel 19% dei pazienti sono stati osservati sintomi minori riferibili ad una reazione di ipersensibilità. Tra questi i sintomi più frequentemente descritti sono stati vampate, esantema con o senza prurito, difficoltà di respiro, mal di schiena,.dispnea e reazioni febbrili da farmaco o brividi.

Reazioni cutanee

Nel 64% dei casi si sono osservate reazioni cutanee reversibili, il 73% delle quali sono risultate reversibili entro 21 giorni. Queste risultavano caratterizzate da un esantema con eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani, ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni comparivano entro una settimana dall'infusione di docetaxel, scomparivano prima della successiva infusione e non erano invalidanti. Meno frequentemente (1,7% dei casi) sono stati riportati sintomi gravi, come eruzione seguita da desquamazione, che raramente hanno comportato l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel.
Nel 26% dei pazienti sono stati riportati disturbi ungueali, caratterizzati da ipo od iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi (2,3% dei casi).

Ritenzione di liquidi

E' stata osservata ritenzione di liquidi nel 61% (13% grave) dei pazienti non pretrattati e nel 43% (6% grave) dei pazienti pretrattati come raccomandato. Sono state riportate reazioni quali edema e meno frequentemente versamento pleurico, versamento pericardico, ascite ed aumento ponderale. L'edema periferico inizia generalmente agli arti inferiori e può divenire generalizzato con un aumento ponderale di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa sia per incidenza che per gravità. La dose cumulativa mediana di comparsa delle reazioni è risultata di 509 mg/m2 senza premedicazione e di 797 mg/m^2 dopo premedicazione , tuttavia è stata riportata anche in alcuni pazienti durante i primi cicli di terapia.
La sospensione del trattamento è stata necessaria nell' 8,6 % dei pazienti totali dopo una durata mediana di trattamento di 6 cicli e nell' 1,6% dei pazienti pretrattati come raccomandato.
La sindrome non è stata accompagnata da episodi acuti di disidratazione, oliguria o ipotensione.
La ritenzione di liquidi era lentamente reversibile dopo la sospensione di docetaxel.

Apparato digerente

Effetti gastroenterici lievi e moderati , come nausea, vomito, diarrea, stomatite, sono stati osservati nel 45%, 28%, 43% o 41% rispettivamente, dei casi trattati, con un'incidenza di reazioni gravi inferiore al 5%.

Sistema nervoso

Nel 48% dei pazienti sono comparsi sintomi neurosensitivi quali parestesia, disestesia, dolore compreso quello di tipo urente, che sono stati considerati gravi solo in meno del 3,6% dei casi.
Sintomi neuromotori, caratterizzati principalmente da debolezza, sono stati osservati nel 14% dei pazienti ed erano gravi solo nel 3,8% dei casi.
I sintomi scomparivano spontaneamente entro 3 mesi nel 36% dei pazienti con dati di neurotossicità.

Apparato cardiovascolare

Nel 4,7% dei pazienti è comparsa ipotensione che ha richiesto una terapia nello 0,5% dei casi. Reazioni cardiovascolari clinicamente significative si sono osservate in meno dell'1,8% dei pazienti. La sintomatologia includeva tachicardia atriale parossistica, flutter atriale, disritmia, ipertensione o scompenso cardiaco; la correlazione tra questi eventi e la somministrazione di docetaxel non è stata chiaramente dimostrata.

Reazioni nel sito di iniezione

Le reazioni nel sito di iniezione sono state generalmente lievi, sono comparse nel 6,1% dei pazienti e consistevano in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravaso e rigonfiamento venoso.

Fegato

Aumento di ASAT, ALAT, bilirubinemia e fosfatasi alcalina maggiori di 2.5 volte i limiti superiori della norma sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti.

Altri effetti

Alopecia è stata osservata nell'83% dei pazienti, ma è stata considerata grave solo nel 68%.
L'Alopecia era reversibile nel 13% dei pazienti per i quali sono disponibili i dati; il tempo mediano di recupero è stato di 22 settimane dopo l'iniziale perdita di capelli.
Astenia è stata osservata nel 68% dei pazienti, grave nell'11% dei casi.
Mucosite è stata riportata nel 43% dei pazienti con una sintomatologia grave nel 3,1% dei casi. Artralgie e mialgie generalmente di grado lieve o moderato sono state osservate nel 9,5% e 22% dei pazienti rispettivamente.

4.9. Sovradosaggio

Sono stati riportati due casi di sovradosaggio. Un paziente ha ricevuto 150 mg/m^2 e un altro 200 mg/m^2 in un'ora di infusione. In entrambi si sono osservate grave neutropenia, lieve astenia, reazioni cutanee e lieve parestesia che sono totalmente regredite.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in una unità specializzata e le funzioni vitali strettamente controllate. Non si conosce un antidoto per il sovradosaggio di docetaxel. Le principali precoci complicazioni del sovradosaggio dovrebbero consistere in depressione midollare, neurotossicità periferica e mucosite.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

5.1. Proprietà Farmacodinamiche

5.1.1. Dati preclinici

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e inibisce la loro disaggregazione, portando così ad una notevole diminuzione di tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Il docetaxel in vitro spezza il sistema microtubulare cellulare che è essenziale per funzioni vitali della cellula quali la mitosi e l'interfase.

Il docetaxel in vitro è citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge concentrazioni intra-cellulari elevate e durature. Inoltre docetaxel è attivo su alcune linee cellulari (ma non tutte) esprimenti un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. In vivo, docetaxel ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati, indipendentemente dallo schema posologico.

5.1.2 Dati clinici

Tumore della Mammella

Sei studi di Fase II sono stati condotti in pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. Un totale di 117 pazienti non hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente non trattati) mentre i 111 pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente trattati) comprendevano 83 pazienti nei quali il tumore è progredito durante la terapia con antraciclina (antraciclinico-resistenti). In questi studi clinici il docetaxel è stato somministrato alla dose di 100 mg/m^2 per infusione della durata di un'ora ogni tre settimane.

La percentuale totale di risposta (PTR) é stata del 56% nei pazienti resistenti alle antracicline con un 4,4% di risposte complete (RC). Un 46% di PTR é stato osservato nei pazienti refrattari alla antracicline, con un 7,3% di RC. La durata mediana della risposta é stata di 27 settimane nei pazienti resistenti alle antracicline e di 28 settimane nei pazienti refrattari alle antracicline. Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 11 mesi nei pazienti resistenti alle antracicline.
E' stato osservato un più alto tasso di risposta nei pazienti con metastasi viscerali, 53,1% nel sottogruppo dei 49 pazienti resistenti alle antracicline. Un tasso di risposta significativo del 40% è stato osservato in pazienti con metastasi epatiche 40% e del 63,2% in pazienti con tumori dei tessuti molli.

Tuttavia, data la mancanza di studi clinici comparativi randomizzati, non é ancora stato stabilito l'esatto rapporto rischio/beneficio

5.2. Caratteristiche farmacocinetiche

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m^2 in studi di Fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α, β e γ rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m^2 per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 mcg/ml, con una corrispondente AUC di 4.6 h·mcg/ml. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 $l/h/m^2$ e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Uno studio con 14C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole di prodotto immodificato.

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di Fase I.
La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n=23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata disfunzione epatica (ALAT, ASAT ≥ 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina ≥ 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

5.3. Dati preclinici di tollerabilità

La potenzialità cancerogenica di docetaxel non è stata studiata.
Il docetaxel si è dimostrato mutageno nel test in vitro di aberrazione cromosomiale in cellule CHO-K_1 e in vivo nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non è mutageno nel test di Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono consistenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Reazioni avverse sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Eccipienti

Ogni ml di soluzione di docetaxel contiene 40 mg di docetaxel anidro e 1040 mg di polisorbato 80. Ogni ml di solvente contiene etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Durata di stabilità

I flaconi integri di Taxotere concentrato per infusione devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa. La stabilità in queste condizioni è di 15 mesi per TAXOTERE® 80 mg. Il congelamento non altera il prodotto.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

I flaconi integri devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa.

6.5. Caratteristiche e capacità del contenitore

La preparazione da diluire di Taxotere concentrato per infusione parenterale è fornita in flacone monodose, sotto forma di soluzione viscosa, sterile, apirogena non acquosa, dal colore giallo chiaro o marroncino. Ad essa è incluso il solvente sterile (13% di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili).

Ogni blister contiene un flacone monodose di Taxotere (docetaxel) preparazione parenterale da diluire, equivalente a 80 mg di docetaxel (anidro) in 2,0 ml di polisorbato e una singola fiala di solvente per Taxotere contenente 6,0 ml di etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.6. Istruzioni e modalità d'uso

Raccomandazioni per maneggiare con sicurezza
Taxotere è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se Taxotere in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se Taxotere in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

3 - Libreria - Suppl ord. alla *G.U.* n. 140.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di Taxotere (10 mg docetaxel/ml)

Togliere dal frigorifero il numero necessario di flaconi di Taxotere e mantenerli fuori dal frigorifero per circa 5 minuti. In condizioni di asepsi aspirare in una siringa l'intero contenuto della fiala solvente ed iniettarlo nel flacone di Taxotere. Agitare ruotando manualmente il flacone per 15 secondi e mantenere questa soluzione prediluita di Taxotere a temperatura ambiente per 5 minuti.La soluzione deve essere chiara ed omogenea; potrebbe esserci della schiuma dovuta al polisorbato 80. La soluzione prediluita di Taxotere (10 mg di docetaxel/ml) è stabile per 8 ore a temperatura ambiente (15°-25°C) o in frigorifero.

b) Preparazione della soluzione per infusione

In condizione di asepsi, aspirare la quantità necessaria di soluzione prediluita di Taxotere con una siringa millimetrata ed iniettarla in una sacca o flacone di infusione contenenti 250 ml di soluzione fisiologica allo 0,9% o glucosata al 5% fino ad arrivare ad una concentrazione finale da 0,3 a 0,9 mg/ml. La soluzione deve quindi essere mescolata mediante rotazione manuale. Si raccomanda di utilizzare la soluzione per infusione prima possibile dopo la preparazione.

La soluzione per infusione di Taxotere deve essere somministrata per infusione endovenosa di un'ora a temperatura e luminosità ambiente.

Eliminazione

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare Taxotere devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

7. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RHONE-POULENC RORER S.A.
20 Avenue Raymond Aron,
92165 Antony Cedex
Francia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12 Luglio 1995

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONI DIFABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A - DETENTORE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) DI FABBRICAZIONE
(articolo 16 della direttiva 75/319/CEE, successivamente modificata)

1. Rhone-Poulenc Rorer S.A.
   Centre de Recherches de Vitry-Alfortville, 13 Quai Jules Guesde, 94403 Vitry-sur-Seine, Francia.
   Autorizzazione rilasciata dalla "Agence du Medicament", Saint Denis, Francia, il 27 settembre 1994.

2. May and Baker Limited, Rainham Road South, Dagenham, Essex RM10 7XS, Inghilterra.
   Autorizzazione rilasciata dal Department of Health,
   Medicines Control Agency Market Town, Nine Elms Lane, London SW8 5NQ l'11 novembre 1991.

B - PROPOSTE CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE
(Articolo 13, paragrafo 3 del regolamento del Consiglio (CE) 2309/93 e articoli 2 e 3 della direttiva 92/26/CEE, nonchè parte 4G, b) dell'allegato alla direttiva del Consiglio 75/318/CEE).

Taxotere è un prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica limitata non rinnovabile e riservato a oncologi qualificati e va somministrato soltanto sotto stretto controllo medico in ospedale.

C - OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
(Articolo 13, paragrafo 2 del regolamento del Consiglio 2309/93/CEE e parte 4G a) dell'allegato alla direttiva del Consiglio 75/318/CEE)

La società, dopo consultazione (vedi lettera CPMP/356/95), intende attenersi all'obbligo di completare il programma di studi sottoindicato (ed esposto nella relazione di valutazione CPMP/325/95, capitolo II, punto 3, allegata al presente parere). I risultati di tali studi dovranno essere presentati all'EMEA entro i termini stabiliti dopo la concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio e costituiranno la base della rivalutazione annuale, da parte dell'Agenzia, degli obblighi del detentore dell'autorizzazione di immissione in commercio e del profilo benefici/rischi del prodotto medicinale TAXOTERE.

1. STUDI DI CONFERMA DELL'EQUILIBRIO RISCHI-BENEFICI

1.1. Tre studi della Fase III sono in corso di svolgimento con monoterapia Taxotere, alla dose raccomandata di 100mg/m2, con vari comparatori:

Studio TAX 303: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1996
Studio TAX 304: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1996
Studio TAX 311: relazione da presentare entro il 30 settembre 1997

1.2. Studi combinati:

Studio TAX 007: relazione (fase I) da presentare entro il 31 dicembre 1995
relazione (fase II) da presentare entro il 31 dicembre 1996

Studio TAX 019: relazione (fase I) da presentare entro il 31 marzo 1996
relazione (fase II) da presentare entro il 31 dicembre 1996

Studio TAX 030: relazione (fase I) da presentare entro il 31 dicembre 1995
relazione (fase II) da presentare entro il 31 dicembre 1996

Studio TAX 011: relazione (fase I) da presentare entro il 31 marzo 1996
relazione (fase II) da presentare entro il 31 dicembre 1996

Studio TAX 046: relazione (fase I) da presentare entro il 30 giugno 1996
relazione (fase II) da presentare entro il 31 marzo 1997

1.3. Studio comparativo TAX 306 della fase III
Relazione da presentare entro il 31 m&rzo 1998

1.4. Ulteriori studi della fase II con monoterapia Taxotere.

Studio TAX 235: relazione da presentare entro il 31 marzo 1996
Studio TAX 264: relazione da presentare entro il 31 marzo 1996
Studio TAX 253: relazione da presentare entro il 31 marzo 1997
Seconda relazione da presentare entro il 30 giugno 1997

2. STUDI PER L'ULTERIORE CARATTERIZZAZIONE DEI PROFILO SICUREZZA

2.1. Fisiopatologia della ritenzione dei liquidi
Studio TAX 029 relazione da presentare entro il 31 dicembre 1995

2.2. Studio del regime di premedicazione
Studio casualizzato di fase III: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1997
Studio di fase II: relazione da presentare entro il 30 settembre 1996

2.3. Studio sul beneficio di G-CSF: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1996

2.4 Studi sulle misure di alopecia preventiva: relazione da presentare entro il 30 settembre 1996

2.5. Riduzione della dose in pazienti con alterazioni del fegato alla linea di riferimento: relazione da presentare entro il 30 giugno 1997

2.6. Studio casualizzato di valutazione del rapporto rischi/benefici del Taxotere in varie dosi:
relazione da presentare entro il 31 dicembre 1997.

3. ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA

La società presenterà regolarmente relazioni di aggiornamento sulla sicurezza in base alle prescrizioni giuridiche (regolamento del Consiglio 2309/93, articolo 22).

Un sommario sicurezza intrinseca della base dati completa dei pazienti trattati con Taxotere in tutte le indicazioni dovrà essere presentato entro il 31 marzo 1996.

La società dovrà attuare il programma di farmacovigilanza di cui al capitolo II, sezione 3.3 della relazione valutativa CPMP/325/95 e riferirne alle date indicate nel predetto capitolo alla sezione 3.3.1.

4. OBBLIGHI IN ORDINE ALLA QUALITÀ

Le impurità complessive di cui alla specificazione della durata di conservazione dovranno essere fissate entro dodici mesi dalla concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA
(Direttiva 92/27/CEE, capitolo 2)

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DI TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg e SOLVENTE

Facciata 1

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg e **Solvente per TAXOTERE®**
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80
1,5 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

RHÔNE-POULENC RORER S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX
FRANCE

Facciata 2

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg e **Solvente per TAXOTERE®**
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80
1,5 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

Specialistà soggetta a ricetta medica.

Somministrare per infusione endovenosa dopo ricostituzione e successiva diluizione
Leggere le istruzioni per l'uso allegate
Flaconcini monodose - Eliminare in modo appropriato il prodotto non utilizzato

Facciata 3

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg e **Solvente per TAXOTERE®**
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80
1,5 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

Numero di AIC: XXXXXX

Prodotto da:
Rhône-Poulenc Rorer Limited:
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Grande-Bretagne

Facciata 4

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg e **Solvente per TAXOTERE®**
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80
1,5 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Conservare a temperatura compresa tra + 2° e + 8°C e al riparo dalla luce intensa

Facciata 5

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg e **Solvente per TAXOTERE®**

20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80

1,5 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

Logo Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 6

Lotto n° :
Data di scadenza:

ETICHETTE per il flaconcino di TAXOTERE®e per il flaconcino di SOLVENTE

TAXOTERE® (docétaxel) 20 mg
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80

Concentrato per infusione

Lotto n° :

Data di scadenza:

Logo Rhône-Poulenc Rorer

SOLVENTE PER TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

1,5 ml di etanolo al 13% (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Lotto n° :
Data di scadenza:

Logo Rhône-Poulenc Rorer

BLISTER PER TAXOTERE®e flacone di SOLVENTE

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg e **Solvente per TAXOTERE®**

20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80

1,5 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Lotto n° :
Data di scadenza:

Logo Rhône-Poulenc Rorer

4 - Libreria - Suppl. ord alla G U. n 140.

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DI TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg e SOLVENTE

Facciata 1

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg e **Solvente per TAXOTERE®**
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80
6,0 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

RHÔNE-POULENC RORER S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX
FRANCE

Facciata 2

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg e **Solvente per TAXOTERE®**
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80
6,0 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

Specialistà soggetta a ricetta medica.

Somministrare per infusione endovenosa dopo ricostituzione e successiva diluizione
Leggere le istruzioni per l'uso allegate
Flaconcini monodose - Eliminare in modo appropriato il prodotto non utilizzato

Facciata 3

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg e **Solvente per TAXOTERE®**
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80
6,0 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

Numero di AIC: XXXXXX

Prodotto da:
Rhône-Poulenc Rorer Limited:
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Grande-Bretagne

Facciata 4

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg e **Solvente per TAXOTERE®**
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80
6,0 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Conservare a temperatura compresa tra + 2° e + 8°C e al riparo dalla luce intensa

Facciata 5

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg e **Solvente per TAXOTERE®**

80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80

6,0 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Concentrato per infusione

Logo Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 6

Lotto n° :
Data di scadenza:

ETICHETTE per il flaconcino di TAXOTERE®e per il flaconcino di SOLVENTE

TAXOTERE® (docétaxel) 80 mg
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80

Concentrato per infusione

Lotto n° :

Data di scadenza:

Logo Rhône-Poulenc Rorer

SOLVENTE PER TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

6,0 ml di etanolo al 13% (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Lotto n° :
Data di scadenza:

Logo Rhône-Poulenc Rorer

BLISTER PER TAXOTERE®e flacone di SOLVENTE

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg e
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80

Solvente per TAXOTERE®
6,0 ml di etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili

Lotto n° :
Data di scadenza:

Logo Rhône-Poulenc Rorer

B- FOGLIO ILLUSTRATIVO
(Direttiva 92/27/CEE, capitolo 3 e parte 4G c) dell'allegato alla direttiva del Consiglio 75/318/CEE)

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE® che possono essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?

Che cosa è TAXOTERE®?

Il principio attivo di TAXOTERE® è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Ogni fiala di TAXOTERE® contiene 20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80 come eccipiente.

Prima dell'uso, TAXOTERE® dovrà essere preparato con una fiala di solvente contenente 1,5 ml di una soluzione di acqua e alcool che verrà iniettato in un flacone prima della somministrazione.

Chi commercializza TAXOTERE® ?
TAXOTERE è commercializzato da:
RHONE-POULENC RORER S.A.
20, Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE®?
Il produttore di TAXOTERE è:
RHONE-POULENC RORER
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER COSA SI UTILIZZA TAXOTERE® ?

TAXOTERE®è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE® ?

TAXOTERE® si é dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON SI DEVE SOMMINISTRARE TAXOTERE® ?

TAXOTERE® NON SI DEVE USARE SE:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che é contenuto nel prodotto.
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa.
- soffrite di gravi disturbi al fegato.
- in stato di gravidanza o durante l' allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE® ?

Prima della somministrazione di TAXOTERE® è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l' attività del fegato è sufficiente.

Vi sarà chiesto di assumere una compressa di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE® e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE®, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso.

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE® ?

TAXOTERE® vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa.
L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolerà la superficie corporea in m^2. La dose usuale di TAXOTERE® è di 100 mg/m^2.
L'infusione vi verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

IL VOSTRO MEDICO POTRA' VARIARE LA DOSE E LA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE IN RELAZIONE AGLI ESAMI DEL SANGUE, ALLE VOSTRE CONDIZIONI GENERALI E ALLA VOSTRA RISPOSTA A TAXOTERE®
SE AVETE DOMANDE IN MERITO AL TRATTAMENTO, CHIEDERE AL PROPRIO MEDICO, INFERMIERE O FARMACISTA OSPEDALIERO.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI ?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTERE®e altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE® NON DEVE essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE®. Se durante il trattamento doveste rimanere gravide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE®

SE AVETE INTENZIONE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA O DI ALLATTARE PARLATENE COL VOSTRO MEDICO.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE® ?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE® se non in caso di insorgenza di capogiri o se non sì è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE® PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE®, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergichecaratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: Vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena, difficoltà di respiro, senso di fatica, brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

SE DOVESSE MANIFESTARSI QUALCUNO DI QUESTI EFFETTI, CHIAMATE IMMEDIATAMENTE IL VOSTRO MEDICO.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE®si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue).

- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare immediatamente il vostro medico.

- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in seguito staccarsi.

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso.

- senzazıone di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni ai muscoli, debolezza.

- disturbi all' apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca.

- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale.

- battito cardiaco irregolare o accelerato, capogiri o senso di fatica.

- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di iniezione.

- stanchezza

VI PUO' CAPITARE DI AVERE UNO O PIU' DI QUESTI SINTOMI: ASSICURATEVI CHE IL VOSTRO MEDICO NE SIA INFORMATO.

SE DOVESSERO INSORGERE EFFETTI INDESIDERATI DIVERSI DA QUELLI DESCRITTI IN QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO, AVVISARE IL VOSTRO MEDICO.

11. COME DEVE ESSERE CONSERVATO TAXOTERE® E QUAL E' LA SUA DURATA DI STABILITA'?

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg deve essere conservato in frigorifero e protetto dalla luce intensa. In queste condizioni la sua stabilità é di 12 mesi.

12. QUANDO E' STATO PREPARATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ?

Il presente foglio illustrativo è stato preparato il 12 Luglio 1995.

FOGLIO ILLUSTRATIVO
TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE® che possòno essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?

Che cosa è TAXOTERE®?

Il principio attivo di TAXOTERE® è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Ogni fiala di TAXOTERE® contiene 80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80 come eccipiente.

Prima dell'uso, TAXOTERE® dovrà essere preparato con una fiala di solvente contenente 6,0 ml di una soluzione di acqua e alcool che verrà iniettato in un flacone prima della somministrazione.

Chi commercializza TAXOTERE® ?

TAXOTERE è commercializzato da:
RHONE-POULENC RORER S.A.
20, Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE®?

Il produttore di TAXOTERE è:
RHONE-POULENC RORER
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER COSA SI UTILIZZA TAXOTERE® ?

TAXOTERE®è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE® ?

TAXOTERE® si é dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON SI DEVE SOMMINISTRARE TAXOTERE® ?

TAXOTERE® NON SI DEVE USARE SE:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che é contenuto nel prodotto.
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa.
- soffrite di gravi disturbi al fegato.
- in stato di gravidanza o durante l' allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE® ?

Prima della somministrazione di TAXOTERE® è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l' attività del fegato è sufficiente.

Vi sarà chiesto di assumere una compressa di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE® e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE®, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso.

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE® ?

TAXOTERE® vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa.
L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolerà la superficie corporea in m^2. La dose usuale di TAXOTERE® è di 100 mg/m^2.
L'infusione vi verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

IL VOSTRO MEDICO POTRA' VARIARE LA DOSE E LA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE IN RELAZIONE AGLI ESAMI DEL SANGUE, ALLE VOSTRE CONDIZIONI GENERALI E ALLA VOSTRA RISPOSTA A TAXOTERE®
SE AVETE DOMANDE IN MERITO AL TRATTAMENTO, CHIEDERE AL PROPRIO MEDICO, INFERMIERE O FARMACISTA OSPEDALIERO.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI ?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTERE®e altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE® NON DEVE essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE®. Se durante il trattamento doveste rimanere gravide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE®

SE AVETE INTENZIONE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA O DI ALLATTARE PARLATENE COL VOSTRO MEDICO.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE® ?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE® se non in caso di insorgenza di capogiri o se non sì è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE® PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE®, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergichecaratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: Vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena, difficoltà di respiro, senso di fatica, brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

SE DOVESSE MANIFESTARSI QUALCUNO DI QUESTI EFFETTI, CHIAMATE <u>IMMEDIATAMENTE</u> IL VOSTRO MEDICO.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE®si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue).

- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare <u>immediatamente</u> il vostro medico.

- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in seguito staccarsi.

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso.

- senzazıone di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni o ai muscoli, debolezza.

- disturbi all' apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca.

- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale.

- battito cardiaco irregolare o accelerato, capogiri o senso di fatica.

- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di iniezione.

- stanchezza

VI PUO' CAPITARE DI AVERE UNO O PIU' DI QUESTI SINTOMI: ASSICURATEVI CHE IL VOSTRO MEDICO NE SIA INFORMATO.

SE DOVESSERO INSORGERE EFFETTI INDESIDERATI DIVERSI DA QUELLI DESCRITTI IN QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO, AVVISARE IL VOSTRO MEDICO.

11. COME DEVE ESSERE CONSERVATO TAXOTERE® E QUAL E' LA SUA DURATA DI STABILITA'?

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg deve essere conservato in frigorifero e protetto dàlla luce intensa. In queste condizioni la sua stabilità é di 15 mesi.

12. QUANDO E' STATO PREPARATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ?

Il presente foglio illustrativo è stato preparato il 12 Luglio 1995.

96A3747

DECRETO 24 maggio 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Novoseven - Eptacog alfa (attivato), autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali.

Specialità medicinale NOVOSEVEN - Eptacog alfa (attivato), autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/006/001 - Novoseven - 60KIU/boccetta (boccetta da 1,2 mg) - polvere per iniezioni - 1 flacone - intravenosa;

EU/1/96/006/002 - Novoseven - 120KIU/boccetta (boccetta da 2,4 mg) - polvere per iniezioni - 1 flacone - intravenosa;

EU/1/96/006/003 - Novoseven - 240KIU/boccetta (boccetta da 4,8 mg) - polvere per iniezioni - 1 flacone - intravenosa.

Titolare A.I.C.: Novo Nordisk A/S, Novo Allè, DK-2880 Bagsvaerd, Danmark.

IL DIRIGENTE DEL DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DEI FARMACI

Vista la decisione della Commissione europea n. 427 del 26 febbraio 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 27 febbraio 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Novoseven - Eptacog alfa (attivato), rilasciata secondo la procedura Europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla Direttiva 93/39;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi dei medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonche alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Novoseven - Eptacog alfa (attivato), compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Novoseven - Eptacog alfa (attivato), debba venire attribuito un numero di identificazione nazionale;

Visto il parere della Commissione unica del farmaco, espresso nella seduta del 29 aprile 1996, che ha, stabilito: il prodotto va somministrato in centri specializzati che assicurino il monitoraggio degli inibitori. Classificazione nella fascia H al prezzo proposto per la confezione da 60 KIU - Si attende di conoscere il prezzo delle altre confezioni;

Vista la comunicazione della società Novo Nordisk Farmaceutici S.p.a. in data 20 maggio 1996 con la quale la stessa dichiara che al momento intende commercializzare la confezione di Novoseven 60 KUI al prezzo proposto, e che si riserva di notificare i prezzi delle altre confezioni registrate secondo procedura centralizzata non appena intenderà immetterle in commercio;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Novoseven - Eptacog alfa (attivato), nella confezione da 60KIU/boccetta (boccetta da 1,2 mg) - polvere per iniezioni - 1 flacone - intravenosa viene attribuito il numero di identificazione nazionale: 029447012/E (in base 10), 0W2NV4 (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Novoseven - Eptacog alfa (attivato), ai fini della rimborsabilità è classificata in fascia H. Il prodotto va somministrato in centri specializzati che assicurino il monitoraggio degli inibitori.

Art. 3.

I prezzi della specialità medicinale Novoseven - Eptacog alfa (attivato), derivanti da contrattazione con l'azienda interessata, sono i seguenti:

Novoseven - flacone da 1,2 mg (60 KIU) di rFVIIa + flacone contenente 2,2 ml di acqua per prep. iniettabili L. 3.160.000.

Art. 4.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 24 maggio 1996

Il dirigente: DE ROSE

5 - Libreria - Suppl ord. alla G U n 140.

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NOVOSEVEN ®

1. Nome della specialità medicinale
NovoSeven ®

2. Composizione qualitativa

Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il gene del Fattore VII umano è stato clonato ed espresso nelle cellule renali di criceto neonato (cellule BHK). Il Fattore VII ricombinante viene secreto dalle cellule BHK ed attivato durante il processo di purificazione. NovoSeven, FVIIa della coagulazione daDNA ricombinante è strutturalmente molto simile al Fattore VII attivato plasma-derivato (umano).

INN proposto: eptacog alfa (attivato)

Solvente: acqua sterile per preparazioni iniettabili (Ph.Eur.)

Composizione quantitativa

Fattore VIIa della coagulazione da DNA ricombinante (rFVIIa) 60 kUI/flacone (corrisponde a 1,2 mg/flacone)

Acqua per prep. iniettabili (Ph.Eur.) 2,2 ml

N.B.: 1 kUI equivale a 1000 Unità Internazionali, misurate in riferimento al primo standard internazionale del FVIIa 89/688.

Queste Unità sono diverse da quelle utilizzate per gli altri fattori della coagulazione compreso il FVII, e non sono a queste paragonabili.

Dopo la risospensione con l'appropriato volume di diluente, ciascun flacone conterrà 30 KUI/ml (0,6 mg/ml)

3. Forma farmaceutica

Il fattore VIIa della coagulazione da DNA ricombinante viene fornito come polvere liofilizzata per iniezione. Il diluente per uso parenterale è costituito da acqua per preparazioni iniettabili (Ph.Eur.). Dopo ricostituzione con l'apposito solvente NovoSeven viene somministrato per bolo endovenoso.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Episodi emorragici gravi ed interventi chirurgici in pazienti con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

4.2.1 Dosaggio

* Episodi emorragici gravi ed interventi chirurgici:

da 3 a 6 kUI (60 a 120 µg) /kg di peso corporeo per singola dose in bolo venoso da somministrare in 2-5 min.

* Intervalli di somministrazione:

inizialmente ogni 2-3 ore, successivamente ad intervalli di 4-12 ore.

Episodi emorragici gravi
il dosaggio varia in base al tipo e alla gravità delle emorragie. Come linea guida, si consiglià una posologia iniziale di 4,5 kUI (90 µg) per Kg di peso corporeo. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1-2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 -3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Interventi chirurgici:
Una dose iniziale di 4.5 kUI (90 µg) /Kg di peso corporeo va somministrata immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2-3 oré per le prime 24-48 ore, in relazione al tipo di intervento chirurgico effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6-7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2-4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6-8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2-3 settimane fino a completa guarigione chirurgica. La somministrazione di antifibrinolitici, durante gli interventi chirurgici nei pazienti emofilici, ha comportato una riduzione della perdita di sangue, soprattutto nelle regioni ricche di attività fibrinolitica, come la cavità orale. Esperienze cliniche preliminari indicano che l'uso concomitante degli anti-fibrinolitici è clinicamente sicuro negli interventi chirurgici minori e maggiori. Nei pazienti con inibitori verso il Fattore IX oppure nei pazienti con inibitori acquisiti verso il Fattore VIII, NovoSeven è stato utilizzato solo nelle chirurgie minori.

Altri episodi emorragici
In uno studio clinico su emorragie articolari e muscolari, usando 35 o 70 mg/kg (1,75 e 3,5 kUI/kg peso corporeo) di NovoSeven, non si sono osservate differenze relative all'efficacia ed alla sicurezza.

4.2.2 Somministrazione
Sciogliere il preparato, come descritto nel punto 6.6, e somministrarlo in bolo endovenoso. NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni per infusione o essere somministrato in fleboclisi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità accertata alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere in circolo, esiste la possibilità di un potenziale effetto trombogenico o di induzione della DIC associato al trattamento con NovoSeven.
Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC.
Poichè NovoSeven, come Fattore VII della coagulazione ricombinante, contiene tracce di IgG murine (massimo 1,2 ng/mg rFVIIa), IgG bovine (massimo 45 ng/mg rFVIIa), proteine di criceto e altre proteine bovine (massimo 23 ng/mg rFVIIa), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine.

Il prodotto dovrebbe essere somministrato solo nei centri specializzati nel trattamento di pazienti con inibitori verso il Fattore VIII o IX della coagulazione

4.5 Interazioni con altri medicamenti o altre forme di interazioni.
Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.
Tests di laboratorio La relazione tra il tempo di protrombina (PT), il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) e i livelli dell'attività coagulante del FVII plasmatico (FVII:C) è stata studiata in un laboratorio di riferimento.
Non è stato identificato alcun rapporto tra i risultati delle analisi ed il range terapeutico.
FVII:C è stata determinata con il metodo coagulativo ad un tempo. E' stato utilizzato, pertanto, plasma carente di fattore VII (immunodepleto, NOVO NORDISK A/S) e tromboplastina da cervello di coniglio (tipo C, Manchester Comparative Reagents Ltd, UK). La coagulazione è stata innescata aggiungendo tromboplastina e ioni calcio. E' stato usato come riferimento un pool normale di plasma citratato, proveniente da soggetti sani, a cui è stata assegnata una potenza arbitraria uguale a 1 UI/ml. Il PT si riduce a 7 secondi e sembra raggiungere un plateau, ai livelli plasmatici di FVII:C pari a circa 5 UI/ml. Dati preliminari indicano che il miglioramento clinico è associato ad una diminuzione del tempo di protrombina di 3-4 secondi rispetto al valore basale. Questo accorciamento (£7 secondi) si mantiene durante tutto il trattamento con dosi terapeutiche. Il PT non può essere utilizzato per individuare i livelli plasmatici di FVII:C > a 5 UI/ml.
Il test del tempo di protrombina è stato effettuato secondo le istruzioni date nel Kit IL TEST (TM) PT- Fibrinogeno della Instrumentation Laboratory: tromboplastina calcica per la determinazione contemporanea in vitro del tempo di Protrombina (PT) e Fibrinogeno nel plasma

CAVE: le penicilline possono causare una riduzione del PT.

Sebbene la somministrazione di NovoSeven riduca l' aPTT, solitamente non si osserva una sua normalizzazione alle dosi che determinano il miglioramento clinico. L'esperienza finora acquisita indica che una riduzione della aPTT di 15-20 secondi è associata ad un miglioramento clinico. Non è noto se la aPTT è utile nel monitorizzare il trattamento. Il test della aPTT è stato effettuato secondo le istruzioni date nel Kit "IL TEST (TM) APTT-MICRONIZED SILICA della Instrumentation Laboratory: cefalina con silice micronizzata per la determinazione in vitro del tempo parziale di tromboplastina attivata (APTT) nel plasma.
L'uso di differenti tromboplastine può condurre a risultati diversi.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gli studi effettuati su ratti maschi e femmine utilizzando dosaggi di NovoSeven fino a 3.0 mg/kg/ die (150 kUI/kg peso corporeo) hanno dimostrato come il prodotto non ha effetti sulla attività riproduttiva, sulla fertilità e sulla prole. Non è noto se NovoSeven possa causare danni fetali quando somministrato a donne in gravidanza o avere effetti sulla capacità riproduttiva. Pertanto NovoSeven dovrebbe essere somministrato a donne in gravidanza solo se assolutamente necessario.
Uso durante l'allattamento: non è noto se questo farmaco viene escreto nel latte materno, pertanto il NovoSeven deve essere utilizzato con cautela durante l'allattamento.

4.7 Uso sulla capacità di guidare o sull'uso di macchine.
Non noti.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici, in cui sono stati effettuati più di 8.000 somministrazioni, sono stati riportati 7 effetti avversi minori cutanei (cioè rash e prurito) e 19 effetti sistemici (nausea, febbre, mal di testa, malessere, diaforesi e variazioni nella pressione sanguigna). Gli effetti indesiderati maggiori che potrbbero essere stati correlati al trattamento, sono stati riferiti in 7 casi (cioè alterazioni renali, atassia, disturbi cerebrovascolari angina pectoris, aritmia atriale, shock circolatorio).
Un paziente con deficit da fattore VII ha sviluppato anticorpi verso FVII dopo trattamento (con una dose eccessiva) con NovoSeven.

4.9 Sovradosaggio

Nessuna complicazione trombotica da sovradosaggio è stata riferita, neppure dopo somministrazione accidentale di 800 µg/Kg di peso corporeo (40 kUI/kg peso corporeo).

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Farmacodinamica

Gruppo farmacoterapeutico: Fattori della coagulazione. Codice ATC :B02BD05.
NovoSeven contiene il Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione del fattore VIIa nell'induzione dell'emostasi comprende l'attivazione diretta del FX in FXa che innesca la trasformazione della protrombina in trombina portando alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. In aggiunta il FVIIa attiva il fattore IX in FIXa. Pertanto un effetto farmacodinamico del FVIIa dovrebbe portare ad un incremento della formazione di FIXa, FXa e di trombina. Comunque l'attività del FVIIa aumenta notevolmente quando si complessa con il fattore tissutale/fosfolipidico, il quale è esposto localmente dopo un danno alla parete vasale. Perciò l'attività del rFVIIa indurrà un'emostasi locale.
L'attivazione sistemica della coagulazione può verificarsi in pazienti con patologie predisponenti alla DIC.

5.2 Farmacocinetica

Usando un test FVII:C, la farmacocinetica è stata studiata in 25 episodi non emorragici e in 5 episodi emorragici. Alle dosi di 17,5 µg (0,875 kUI), 35 µg (1,75 kUI) e 70 µg (3,5 kUI) /Kg di peso corporeo, la farmacocinetica ha mostrato un andamento lineare. Prima e 24 ore dopo la somministrazione di NovoSeven, sono state analizzate le attività coagulanti del FVII determinate nel plasma. In condizioni di non sanguinamento la mediana del volume di distribuzione allo steady state e alla eliminazione è stato rispettivamente di 106 e 122 ml/Kg e negli episodi emorragici i valori sono stati di 107 e 121 ml/Kg . La clearance mediana è stata 31.0 ml/ora per Kg in condizioni di non sanguinamento e 32.6 ml/ora per Kg negli episodi emorragici.
L'eliminazione del farmaco è stato descritto anche per mezzo del MRT (mean residence time) e dell'emivita. In condizioni di non sanguinamento l'MRT è stato di 3,44 ore e l'emivita plasmatica di 2,88 ore (valori mediani).
Negli episodi emorragici l'eliminazione sembra essere più rapida, l'MRT è risultato essere di 2,97 ore e l'emivita di 2,30 ore (valori mediani). Il recupero in vivo è stato del del 45,6% in condizioni di non sanguinamento e del 43.5% negli episodi emorragici (valori mediani).
Il recupero in vivo significativamente più basso trovato nel plasma durante gli episodi emorragici rispetto alle condizioni di non sanguinamento, indica un consumo di rFVIIa, in relazione al danno tissutale.

5.3 Dati di tollerabilità preclinica
Tutti i dati nel programma di tollerabilità preclinica furono correlati agli effetti farmacologici del fattore di coagulazione VIIa da DNA ricombinante.

6. Informazioni farmaceutiche
6.1 Elenco degli eccipienti
Sodio cloruro;
Cloruro di calcio diidrato;
Glicilglicina;
Polisorbato 80;
Mannitolo;

Dopo la risospensione con l'appropriato volume di diluente (acqua per preparazioni iniettabili Ph.Eur.), ogni flacone contiene:
NovoSeven 30 kUI/ml (0,6 mg/ml)
Sodio cloruro 3 mg/ml
Cloruro di calcio diidrato 1,5 mg/ml
Glicilglicina 1,3 mg/ml
Polisorbato 80 0,1 mg/ml
Mannitolo 30 mg/ml.

6.2 Incompatibilità
NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Stabilità
Due anni a confezionamento integro. Il prodotto una volta risospeso con l'apposito solvente deve essere somministrato entro 3 ore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione
NovoSeven® deve essere conservato a temperatura compresa fra +2° e +8° C . Non usare il preparato dopo la data di scadenza.

Il congelamento deve essere evitato per prevenire i danni al flacone del diluente.

Evitare di esporre il preparato alla luce diretta dei raggi solari.

6.5 Natura e tipo dei contenitori
Flaconi di NovoSeven: in vetro di tipo I (Ph.Eur.), chiusi con tappo di gomma bromobutilica coperto con un anello di alluminio.
I flaconi.chiusi sono sigillati con un cappuccio colorato di polipropilene.
Flaconi per diluente: in vetro di tipo I (Ph.Eur.) chiusi con un disco di gomma bromobutilica con teflon, ricoperti da una capsula di alluminio. I flaconi chiusi sono sigillati con un cappuccio colorato di polipropilene.
Siringa per la risospensione e la somministrazione: siringa monouso in polipropilene da 3 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso

6.6.1 Risospensione

Usare sempre una tecnica asettica

1) Portare NovoSeven® (liofilizzato) e acqua per preparazioni iniettabili - Ph.Eur.- (diluente) a temperatura ambiente (ma non superiore a 37°C)

2) Togliere i cappucci da entrambi i flaconi (liofilizzato e diluente), in modo da scoprire la porzione centrale dei tappi di gomma.

3) Detergere i tappi di gomma con tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.

4) Estrarre l'ago dalla confezione. Rimuovere il cappuccio proteggi-ago e inserire l'ago nella siringa fornita con le confezioni.

5) Aspirare aria nella siringa.

6) Inserire l'ago nel tappo e immettere l'aria nel flacone contenente il diluente. Tenere il flacone capovolto, aspirare tutto il contenuto del flacone nella siringa. 7) Iniettare il diluente dalla siringa nel flacone contenente la polvere liofilizzata forando il centro del tappo (il flacone del liofilizzato non contiene vuoto)

8) Agitare delicatamente sino a quando tutto il contenuto non sarà disciolto.

Per la risospensione e la somministrazione di NovoSeven deve essere utilizzata la siringa monouso acclusa nella confezione. NovoSeven è solo per iniezione endovenosa in bolo e non deve essere miscelato con liquidi infusionali o somministrato in flebo.

Una volta risospeso, somministrare NovoSeven entro 3 ore. La siringa monouso acclusa alla confezione è compatibile con NovoSeven: tuttavia non si deve conservare NovoSeven in siringhe di plastica.

Tutti i farmaci per uso parenterale dovrebbero essere osservati attentamente prima della somministrazione, quando soluzione e contenitori lo permettano, per vedere eventuali particelle indisciolte e per valutare eventuali alterazioni del colore.

7. Ragione sociale e sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato.

Titolare AIC

NOVO NORDISK A/S - 2880 Bagsvaerd - Danimarca

Rappresentante per l'Italia

Novo Nordisk Farmaceutici SpA - Roma

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

9. Data di approvazione/revisione dell'SPC

NOVOSEVEN ®

1. Nome della specialità medicinale
NovoSeven ®

2. Composizione qualitativa

Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il gene del Fattore VII umano è stato clonato ed espresso nelle cellule renali di criceto neonato (cellule BHK). Il Fattore VII ricombinante viene secreto dalle cellule BHK ed attivato durante il processo di purificazione. NovoSeven, FVIIa della coagulazione daDNA ricombinante è strutturalmente molto simile al Fattore VII attivato plasma-derivato (umano).

INN proposto: eptacog alfa (attivato)

Solvente: acqua sterile per preparazioni iniettabili (Ph.Eur.)

Composizione quantitativa

Fattore VIIa della coagulazione da DNA ricombinate 120 kUI/flacone (corrisponde a 2,4 mg/flacone)

Acqua per prep. iniettabili (Ph.Eur.) 4,3 ml

N.B.: 1 kUI equivale a 1000 Unità Internazionali, misurate in riferimento al primo standard internazionale del FVIIa 89/688.

Queste Unità sono diverse da quelle utilizzate per gli altri fattori della coagulazione compreso il FVII, e non sono a queste paragonabili.

Dopo la risospensione con l'appropriato volume di diluente, ciascun flacone conterrà 30 KUI/ml (0,6 mg/ml)

3. Forma farmaceutica

Il fattore VIIa della coagulazione da DNA ricombinante viene fornito come polvere liofilizzata per iniezione. Il diluente per uso parenterale è costituito da acqua per preparazioni iniettabili (Ph.Eur.). Dopo ricostituzione con l'apposito solvente NovoSeven viene somministrato per bolo endovenoso.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Episodi emorragici gravi ed interventi chirurgici in pazienti con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

4.2.1 Dosaggio

* Episodi emorragici gravi ed interventi chirurgici:

da 3 a 6 kUI (60 a 120 µg) /kg di peso corporeo per singola dose in bolo venoso da somministrare in 2-5 min.

* Intervalli di somministrazione:

inizialmente ogni 2-3 ore, successivamente ad intervalli di 4-12 ore.

Episodi emorragici gravi

il dosaggio varia in base al tipo e alla gravità delle emorragie. Come linea guida, si consiglia una posologia iniziale di 4,5 kUI (90 µg) per Kg di peso corporeo. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1-2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 -3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Interventi chirurgici:

Una dose iniziale di 4.5 kUI (90 µg) /Kg di peso corporeo va somministrata immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2-3 ore per le prime 24-48 ore, in relazione al tipo di intervento chirurgico effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6-7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2-4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6-8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2-3 settimane fino a completa guarigione chirurgica. La somministrazione di antifibrinolitici, durante gli interventi chirurgici nei pazienti emofilici, ha comportato una riduzione della perdita di sangue, soprattutto nelle regioni ricche di attività fibrinolitica, come la cavità orale. Esperienze cliniche preliminari indicano che l'uso concomitante degli anti-fibrinolitici è clinicamente sicuro negli interventi chirurgici minori e maggiori. Nei pazienti con inibitori verso il Fattore IX oppure nei pazienti con inibitori acquisiti verso il Fattore VIII, NovoSeven è stato utilizzato solo nelle chirurgie minori.

Altri episodi emorragici

In uno studio clinico su emorragie articolari e muscolari, usando 35 o 70 mg/kg (1,75 e 3,5 kUI/kg peso corporeo) di NovoSeven, non si sono osservate differenze relative all'efficacia ed alla sicurezza.

4.2.2 Somministrazione

Sciogliere il preparato, come descritto nel punto 6.6, e somministrarlo in bolo endovenoso. NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni per infusione o essere somministrato in fleboclisi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità accertata alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere in circolo , esiste la possibilità di un potenziale effetto trombogenico o di induzione della DIC associato al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC.

Poichè NovoSeven, come Fattore VII della coagulazione ricombinante, contiene tracce di IgG murine (massimo 1,2 ng/mg rFVIIa), IgG bovine (massimo 45 ng/mg rFVIIa), proteine di criceto e altre proteine bovine (massimo 23 ng/mg rFVIIa), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine.

Il prodotto dovrebbe essere somministrato solo nei centri specializzati nel trattamento di pazienti con inibitori verso il Fattore VIII o IX della coagulazione

4.5 Interazioni con altri medicamenti o altre forme di interazioni.
Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.
Tests di laboratorio La relazione tra il tempo di protrombina (PT), il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) e i livelli dell'attività coagulante del FVII plasmatico (FVII:C) è stata studiata in un laboratorio di riferimento.
Non è stato identificato alcun rapporto tra i risultati delle analisi ed il range terapeutico.
FVII:C è stata determinata con il metodo coagulativo ad un tempo. E' stato utilizzato, pertanto, plasma carente di fattore VII (immunodepleto, NOVO NORDISK A/S) e tromboplastina da cervello di coniglio (tipo C, Manchester Comparative Reagents Ltd, UK). La coagulazione è stata innescata aggiungendo tromboplastina e ioni calcio. E' stato usato come riferimento un pool normale di plasma citratato, proveniente da soggetti sani, a cui è stata assegnata una potenza arbitraria uguale a 1 UI/ml. Il PT si riduce a 7 secondi e sembra raggiungere un plateau, ai livelli plasmatici di FVII:C pari a circa 5 UI/ml. Dati preliminari indicano che il miglioramento clinico è associato ad una diminuzione del tempo di protrombina di 3-4 secondi rispetto al valore basale. Questo accorciamento (£7 secondi) si mantiene durante tutto il trattamento con dosi terapeutiche. Il PT non può essere utilizzato per individuare i livelli plasmatici di FVII:C > a 5 UI/ml.
Il test del tempo di protrombina è stato effettuato secondo le istruzioni date nel Kit IL TEST (TM) PT- Fibrinogeno della Instrumentation Laboratory: tromboplastina calcica per la determinazione contemporanea in vitro del tempo di Protrombina (PT) e Fibrinogeno nel plasma

CAVE: le penicilline possono causare una riduzione del PT.

Sebbene la somministrazione di NovoSeven riduca l' aPTT, solitamente non si osserva una sua normalizzazione alle dosi che determinano il miglioramento clinico. L'esperienza finora acquisita indica che una riduzione della aPTT di 15-20 secondi è associata ad un miglioramento clinico. Non è noto se la aPTT è utile nel monitorizzare il trattamento. Il test della aPTT è stato effettuato secondo le istruzioni date nel Kit "IL TEST (TM) APTT-MICRONIZED SILICA della Instrumentation Laboratory: cefalina con silice micronizzata per la determinazione in vitro del tempo parziale di tromboplastina attivata (APTT) nel plasma.
L'uso di differenti tromboplastine può condurre a risultati diversi.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gli studi effettuati su ratti maschi e femmine utilizzando dosaggi di NovoSeven fino a 3.0 mg/kg/ die (150 kUI/kg peso corporeo) hanno dimostrato come il prodotto non ha effetti sulla attività riproduttiva, sulla fertilità e sulla prole. Non è noto se NovoSeven possa causare danni fetali quando somministrato a donne in gravidanza o avere effetti sulla capacità riproduttiva. Pertanto NovoSeven dovrebbe essere somministrato a donne in gravidanza solo se assolutamente necessario.
Uso durante l'allattamento: non è noto se questo farmaco viene escreto nel latte materno, pertanto il NovoSeven deve essere utilizzato con cautela durante l'allattamento.

4.7 Uso sulla capacità di guidare o sull'uso di macchine.
Non noti.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici, in cui sono stati effettuati più di 8.000 somministrazioni, sono stati riportati 7 effetti avversi minori cutanei (cioè rash e prurito) e 19 effetti sistemici (nausea, febbre, mal di testa, malessere, diaforesi e variazioni nella pressione sanguigna). Gli effetti indesiderati maggiori che potrbbero essere stati correlati al trattamento, sono stati riferiti in 7 casi (cioè alterazioni renali, atassia, disturbi cerebrovascolari angina pectoris, aritmia atriale, shock circolatorio).
Un paziente con deficit da fattore VII ha sviluppato anticorpi verso FVII dopo trattamento (con una dose eccessiva) con NovoSeven.

4.9 Sovradosaggio

Nessuna complicazione trombotica da sovradosaggio è stata riferita, neppure dopo somministrazione accidentale di 800 µg/Kg di peso corporeo (40 kUI/kg peso corporeo).

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Farmacodinamica

Gruppo farmacoterapeutico: Fattori della coagulazione. Codice ATC :B02BD05. NovoSeven contiene il Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione del fattore VIIa nell'induzione dell'emostasi comprende l'attivazione diretta del FX in FXa che innesca la trasformazione della protrombina in trombina portando alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. In aggiunta il FVIIa attiva il fattore IX in FIXa. Pertanto un effetto farmacodinamico del FVIIa dovrebbe portare ad un incremento della formazione di FIXa, FXa e di trombina. Comunque l'attività del FVIIa aumenta notevolmente quando si complessa con il fattore tissutale/fosfolipidico, il quale è esposto localmente dopo un danno alla parete vasale. Perciò l'attività del rFVIIa indurrà un'emostasi locale.
L'attivazione sistemica della coagulazione può verificarsi in pazienti con patologie predisponenti alla DIC.

5.2 Farmacocinetica

Usando un test FVII:C, la farmacocinetica è stata studiata in 25 episodi non emorragici e in 5 episodi emorragici. Alle dosi di 17,5 µg (0,875 kUI), 35 µg (1,75 kUI) e 70 µg (3,5 kUI) /Kg di peso corporeo, la farmacocinetica ha mostrato un andamento lineare. Prima e 24 ore dopo la somministrazione di NovoSeven, sono state analizzate le attività coagulanti del FVII determinate nel plasma. In condizioni di non sanguinamento la mediana del volume di distribuzione allo steady state e alla eliminazione è stato rispettivamente di 106 e 122 ml/Kg e negli episodi emorragici i valori sono stati di 107 e 121 ml/Kg . La clearance mediana è stata 31.0 ml/ora per Kg in condizioni di non sanguinamento e 32.6 ml/ora per Kg negli episodi emorragici.
L'eliminazione del farmaco è stato descritto anche per mezzo del MRT (mean residence time) e dell'emivita. In condizioni di non sanguinamento l'MRT è stato di 3,44 ore e l'emivita plasmatica di 2,88 ore (valori mediani).
Negli episodi emorragici l'eliminazione sembra essere più rapida, l'MRT è risultato essere di 2,97 ore e l'emivita di 2,30 ore (valori mediani). Il recupero in vivo è stato del del 45,6% in condizioni di non sanguinamento e del 43.5% negli episodi emorragici (valori mediani).
Il recupero in vivo significativamente più basso trovato nel plasma durante gli episodi emorragici rispetto alle condizioni di non sanguinamento, indica un consumo di rFVIIa, in relazione al danno tissutale.

5.3 Dati di tollerabilità preclinica
Tutti i dati nel programma di tollerabilità preclinica furono correlati agli effetti farmacologici del fattore di coagulazione VIIa da DNA ricombinante.

6. Informazioni farmaceutiche
6.1 Elenco degli eccipienti
Sodio cloruro;
Cloruro di calcio diidrato;
Glicilglicina;
Polisorbato 80;
Mannitolo;

Dopo la risospensione con l'appropriato volume di diluente (acqua per preparazioni iniettabili Ph.Eur.), ogni flacone contiene:
NovoSeven 30 kUI/ml (0,6 mg/ml)
Sodio cloruro 3 mg/ml
Cloruro di calcio diidrato 1,5 mg/ml
Glicilglicina 1,3 mg/ml
Polisorbato 80 0,1 mg/ml
Mannitolo 30 mg/ml.

6.2 Incompatibilità
NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Stabilità
Due anni a confezionamento integro. Il prodotto una volta risospeso con l'apposito solvente deve essere somministrato entro 3 ore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione
NovoSeven® deve essere conservato a temperatura compresa fra +2° e +8° C . Non usare il preparato dopo la data di scadenza.

Il congelamento deve essere evitato per prevenire i danni al flacone del diluente.

Evitare di esporre il preparato alla luce diretta dei raggi solari.

6.5 Natura e tipo dei contenitori
Flaconi di NovoSeven: in vetro di tipo I (Ph.Eur.), chiusi con tappo di gomma bromobutilica coperto con un anello di alluminio.
I flaconi chiusi sono sigillati con un cappuccio colorato di polipropilene.
Flaconi per diluente: in vetro di tipo I (Ph.Eur.) chiusi con un disco di gomma bromobutilica con teflon, ricoperti da una capsula di alluminio. I flaconi chiusi sono sigillati con un cappuccio colorato di polipropilene.
Siringa per la risospensione e la somministrazione: siringa monouso in polipropilene da 6 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso

6.6.1 Risospensione

Usare sempre una tecnica asettica

1) Portare NovoSeven® (liofilizzato) e acqua per preparazioni iniettabili - Ph.Eur.- (diluente) a temperatura ambiente (ma non superiore a 37°C)
2) Togliere i cappucci da entrambi i flaconi (liofilizzato e diluente), in modo da scoprire la porzione centrale dei tappi di gomma.
3) Detergere i tappi di gomma con tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.
4) Estrarre l'ago dalla confezione. Rimuovere il cappuccio proteggi-ago e inserire l'ago nella siringa fornita con le confezioni.
5) Aspirare aria nella siringa.
6) Inserire l'ago nel tappo e immettere l'aria nel flacone contenente il diluente. Tenere il flacone capovolto, aspirare tutto il contenuto del flacone nella siringa.
7) Iniettare il diluente dalla siringa nel flacone contenente la polvere liofilizzata forando il centro del tappo (il flacone del liofilizzato non contiene vuoto)
8) Agitare delicatamente sino a quando tutto il contenuto non sarà disciolto.

Per la risospensione e la somministrazione di NovoSeven deve essere utilizzata la siringa monouso acclusa nella confezione. NovoSeven è solo per iniezione endovenosa in bolo e non deve essere miscelato con liquidi infusionali o somministrato in flebo.
Una volta risospeso, somministrare NovoSeven entro 3 ore. La siringa monouso acclusa alla confezione è compatibile con NovoSeven: tuttavia non si deve conservare NovoSeven in siringhe di plastica.
Tutti i farmaci per uso parenterale dovrebbero essere osservati attentamente prima della somministrazione, quando soluzione e contenitori lo permettano, per vedere eventuali particelle indisciolte e per valutare eventuali alterazioni del colore.

7. Ragione sociale e sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato.

Titolare AIC
NOVO NORDISK A/S - 2880 Bagsvaerd - Danimarca

Rappresentante per l'Italia
Novo Nordisk Farmaceutici SpA - Roma

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

9. Data di approvazione/revisione dell'SPC

NOVOSEVEN ®

1. Nome della specialità medicinale
NovoSeven ®

2. Composizione qualitativa
Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il gene del Fattore VII umano è stato clonato ed espresso nelle cellule renali di criceto neonato (cellule BHK). Il Fattore VII ricombinante viene secreto dalle cellule BHK ed attivato durante il processo di purificazione. NovoSeven, FVIIa della coagulazione daDNA ricombinante è strutturalmente molto simile al Fattore VII attivato plasma-derivato (umano).
INN proposto: eptacog alfa (attivato)
Solvente: acqua sterile per preparazioni iniettabili (Ph.Eur.)

Composizione quantitativa

Fattore VIIa della coagulazione da DNA ricombinante 240 kUI/flacone
(corrisponde a 4,8 mg/flacone)
Acqua per prep. iniettabili (Ph.Eur.) 8,5 ml

N.B.: 1 kUI equivale a 1000 Un[illegible]nazionali, misurate in riferimento al primo standard internazionale del FVIIa 89/688.
Queste Unità sono diverse da quelle utilizzate per gli altri fattori della coagulazione compreso il FVII, e non sono a queste paragonabili.
Dopo la risospensione con l'appropriato volume di diluente, ciascun flacone conterrà 30 KUI/ml (0,6 mg/ml)

3. Forma farmaceutica
Il fattore VIIa della coagulazione da DNA ricombinante viene fornito come polvere liofilizzata per iniezione. Il diluente per uso parenterale è costituito da acqua per preparazioni iniettabili (Ph.Eur.). Dopo ricostituzione con l'apposito solvente NovoSeven viene somministrato per bolo endovenoso.

4. Informazioni cliniche
4.1 Indicazioni terapeutiche
Episodi emorragici gravi ed interventi chirurgici in pazienti con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione
4.2.1 Dosaggio

* Episodi emorragici gravi ed interventi chirurgici:
da 3 a 6 kUI (60 a 120 µg) /kg di peso corporeo per singola dose in bolo venoso da somministrare in 2-5 min.

* Intervalli di somministrazione:
inizialmente ogni 2-3 ore, successivamente ad intervalli di 4-12 ore.
Episodi emorragici gravi
il dosaggio varia in base al tipo e alla gravità delle emorragie. Come linea guida, si consiglia una posologia iniziale di 4,5 kUI (90 µg) per Kg di peso corporeo. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1-2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 -3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.
Interventi chirurgici:
Una dose iniziale di 4.5 kUI (90 µg) /Kg di peso corporeo va somministrata immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2-3 ore per le prime 24-48 ore, in relazione al tipo di intervento chirurgico effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6-7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2-4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6-8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2-3 settimane fino a completa guarigione chirurgica. La somministrazione di antifibrinolitici, durante gli interventi chirurgici nei pazienti emofilici, ha comportato una riduzione della perdita di sangue, soprattutto nelle regioni ricche di attività fibrinolitica, come la cavità orale. Esperienze cliniche preliminari indicano che l'uso concomitante degli anti-fibrinolitici è clinicamente sicuro negli interventi chirurgici minori e maggiori. Nei pazienti con inibitori verso il Fattore IX oppure nei pazienti con inibitori acquisiti verso il Fattore VIII, NovoSeven è stato utilizzato solo nelle chirurgie minori.
Altri episodi emorragici
In uno studio clinico su emorragie articolari e muscolari, usando 35 o 70 mg/kg (1,75 e 3,5 kUI/kg peso corporeo) di NovoSeven, non si sono osservate differenze relative all'efficacia ed alla sicurezza.

4.2.2 Somministrazione
Sciogliere il preparato, come descritto nel punto 6.6, e somministrarlo in bolo endovenoso. NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni per infusione o essere somministrato in fleboclisi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità accertata alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere in circolo , esiste la possibilità di un potenziale effetto trombogenico o di induzione della DIC associato al trattamento con NovoSeven.
Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC.
Poichè NovoSeven, come Fattore VII della coagulazione ricombinante, contiene tracce di IgG murine (massimo 1,2 ng/mg rFVIIa), IgG bovine (massimo 45 ng/mg rFVIIa), proteine di

criceto e altre proteine bovine (massimo 23 ng/mg rFVIIa), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine.
Il prodotto dovrebbe essere somministrato solo nei centri specializzati nel trattamento di pazienti con inibitori verso il Fattore VIII o IX della coagulazione

4.5 Interazioni con altri medicamenti o altre forme di interazioni.

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.
Tests di laboratorio La relazione tra il tempo di protrombina (PT), il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) e i livelli dell'attività coagulante del FVII plasmatico (FVII:C) è stata studiata in un laboratorio di riferimento.
Non è stato identificato alcun rapporto tra i risultati delle analisi ed il range terapeutico.
FVII:C è stata determinata con il metodo coagulativo ad un tempo. E' stato utilizzato, pertanto, plasma carente di fattore VII (immunodepleto, NOVO NORDISK A/S) e tromboplastina da cervello di coniglio (tipo C, Manchester Comparative Reagents Ltd, UK). La coagulazione è stata innescata aggiungendo tromboplastina e ioni calcio. E' stato usato come riferimento un pool normale di plasma citratato, proveniente da soggetti sani, a cui è stata assegnata una potenza arbitraria uguale a 1 UI/ml. Il PT si riduce a 7 secondi e sembra raggiungere un plateau, ai livelli plasmatici di FVII:C pari a circa 5 UI/ml. Dati preliminari indicano che il miglioramento clinico è associato ad una diminuzione del tempo di protrombina di 3-4 secondi rispetto al valore basale. Questo accorciamento (£7 secondi) si mantiene durante tutto il trattamento con dosi terapeutiche. Il PT non può essere utilizzato per individuare i livelli plasmatici di FVII:C > a 5 UI/ml.
Il test del tempo di protrombina è stato effettuato secondo le istruzioni date nel Kit IL TEST (TM) PT- Fibrinogeno della Instrumentation Laboratory: tromboplastina calcica per la determinazione contemporanea in vitro del tempo di Protrombina (PT) e Fibrinogeno nel plasma

CAVE: le penicilline possono causare una riduzione del PT.

Sebbene la somministrazione di NovoSeven riduca l' aPTT, solitamente non si osserva una sua normalizzazione alle dosi che determinano il miglioramento clinico. L'esperienza finora acquisita indica che una riduzione della aPTT di 15-20 secondi è associata ad un miglioramento clinico. Non è noto se la aPTT è utile nel monitorizzare il trattamento. Il test della aPTT è stato effettuato secondo le istruzioni date nel Kit "IL TEST (TM) APTT-MICRONIZED SILICA della Instrumentation Laboratory: cefalina con silice micronizzata per la determinazione in vitro del tempo parziale di tromboplastina attivata (APTT) nel plasma.
L'uso di differenti tromboplastine può condurre a risultati diversi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gli studi effettuati su ratti maschi e femmine utilizzando dosaggi di NovoSeven fino a 3.0 mg/kg/ die (150 kUI/kg peso corporeo) hanno dimostrato come il prodotto non ha effetti sulla attività riproduttiva, sulla fertilità e sulla prole. Non è noto se NovoSeven possa causare danni fetali quando somministrato a donne in gravidanza o avere effetti sulla capacità riproduttiva. Pertanto NovoSeven dovrebbe essere somministrato a donne in gravidanza solo se assolutamente necessario.
Uso durante l'allattamento: non è noto se questo farmaco viene escreto nel latte materno, pertanto il NovoSeven deve essere utilizzato con cautela durante l'allattamento.

4.7 Uso sulla capacità di guidare o sull'uso di macchine.
Non noti.

4.8 Effetti indesiderati
Durante gli studi clinici, in cui sono stati effettuati più di 8.000 somministrazioni, sono stati riportati 7 effetti avversi minori cutanei (cioè rash e prurito) e 19 effetti sistemici' (nausea, febbre, mal di testa, malessere, diaforesi e variazioni nella pressione sanguigna). Gli effetti indesiderati maggiori che potrbbero essere stati correlati al trattamento, sono stati riferiti in 7 casi (cioè alterazioni renali, atassia, disturbi cerebrovascolari angina pectoris, aritmia atriale. shock circolatorio).
Un paziente con deficit da fattore VII ha sviluppato anticorpi verso FVII dopo trattamento (con una dose eccessiva) con NovoSeven.

4.9 Sovradosaggio

Nessuna complicazione trombotica da sovradosaggio è stata riferita, neppure dopo somministrazione accidentale di 800 µg/Kg di peso corporeo (40 kUI/kg peso corporeo).

5. Proprietà farmacologiche
5.1 Farmacodinamica
Gruppo farmacoterapeutico: Fattori della coagulazione. Codice ATC :B02BD05.
NovoSeven contiene il Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione del fattore VIIa nell'induzione dell'emostasi comprende l'attivazione diretta del FX in FXa che innesca la trasformazione della protrombina in trombina portando alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. In aggiunta il FVIIa attiva il fattore IX in FIXa. Pertanto un effetto farmacodinamico del FVIIa dovrebbe portare ad un incremento della formazione di FIXa, FXa e di trombina. Comunque l'attività del FVIIa aumenta notevolmente quando si complessa con il fattore tissutale/fosfolipidico, il quale è esposto localmente dopo un danno alla parete vasale. Perciò l'attività del rFVIIa indurrà un'emostasi locale.
L'attivazione sistemica della coagulazione può verificarsi in pazienti con patologie predisponenti alla DIC.

5.2 Farmacocinetica
Usando un test FVII:C, la farmacocinetica è stata studiata in 25 episodi non emorragici e in 5 episodi emorragici. Alle dosi di 17,5 µg (0,875 kUI), 35 µg (1,75 kUI) e 70 µg (3,5 kUI) /Kg di peso corporeo, la farmacocinetica ha mostrato un andamento lineare. Prima e 24 ore dopo la somministrazione di NovoSeven, sono state analizzate le attività coagulanti del FVII determinate nel plasma. In condizioni di non sanguinamento la mediana del volume di distribuzione allo steady state e alla eliminazione è stato rispettivamente di 106 e 122 ml/Kg e negli episodi emorragici i valori sono stati di 107 e 121 ml/Kg . La clearance mediana è stata 31.0 ml/ora per Kg in condizioni di non sanguinamento e 32.6 ml/ora per Kg negli episodi emorragici.
L'eliminazione del farmaco è stato descritto anche per mezzo del MRT (mean residence time) e dell'emivita. In condizioni di non sanguinamento l'MRT è stato di 3,44 ore e l'emivita plasmatica di 2,88 ore (valori mediani).
Negli episodi emorragici l'eliminazione sembra essere più rapida, l'MRT è risultato essere di 2,97 ore e l'emivita di 2,30 ore (valori mediani). Il recupero in vivo è stato del del 45,6% in condizioni di non sanguinamento e del 43.5% negli episodi emorragici (valori mediani).

Il recupero in vivo significativamente più basso trovato nel plasma durante gli episodi emorragici rispetto alle condizioni di non sanguinamento, indica un consumo di rFVIIa, in relazione al danno tissutale.

5.3 Dati di tollerabilità preclinica
Tutti i dati nel programma di tollerabilità preclinica furono correlati agli effetti farmacologici del fattore di coagulazione VIIa da DNA ricombinante.

6. Informazioni farmaceutiche
6.1 Elenco degli eccipienti
Sodio cloruro;
Cloruro di calcio diidrato;
Glicilglicina;
Polisorbato 80;
Mannitolo;

Dopo la risospensione con l'appropriato volume di diluente (acqua per preparazioni iniettabili Ph.Eur.), ogni flacone contiene:
NovoSeven 30 kUI/ml (0,6 mg/ml)
Sodio cloruro 3 mg/ml
Cloruro di calcio diidrato 1,5 mg/ml
Glicilglicina 1,3 mg/ml
Polisorbato 80 0,1 mg/ml
Mannitolo 30 mg/ml.

6.2 Incompatibilità
NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Stabilità
Due anni a confezionamento integro. Il prodotto una volta risospeso con l'apposito solvente deve essere somministrato entro 3 ore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione
NovoSeven® deve essere conservato a temperatura compresa fra +2° e +8° C . Non usare il preparato dopo la data di scadenza.

Il congelamento deve essere evitato per prevenire i danni al flacone del diluente.

Evitare di esporre il preparato alla luce diretta dei raggi solari.

6.5 Natura e tipo dei contenitori
Flaconi di NovoSeven: in vetro di tipo I (Ph.Eur.), chiusi con tappo di gomma bromobutilica coperto con un anello di alluminio.
I flaconi chiusi sono sigillati con un cappuccio colorato di polipropilene.
Flaconi per diluente: in vetro di tipo I (Ph.Eur.) chiusi con un disco di gomma bromobutilica con teflon, ricoperti da una capsula di alluminio. I flaconi chiusi sono sigillati con un cappuccio colorato di polipropilene.
Siringa per la risospensione e la somministrazione: siringa monouso in polipropilene da 12 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso

6.6.1 Risospensione

Usare sempre una tecnica asettica

1) Portare NovoSeven® (liofilizzato) e acqua per preparazioni iniettabili - Ph.Eur.- (diluente) a temperatura ambiente (ma non superiore a 37°C)
2) Togliere i cappucci da entrambi i flaconi (liofilizzato e diluente), in modo da scoprire la porzione centrale dei tappi di gomma.
3) Detergere i tappi di gomma con tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.
4) Estrarre l'ago dalla confezione. Rimuovere il cappuccio proteggi-ago e inserire l'ago nella siringa fornita con le confezioni.
5) Aspirare aria nella siringa.
6) Inserire l'ago nel tappo e immettere l'aria nel flacone contenente il diluente. Tenere il flacone capovolto, aspirare tutto il contenuto del flacone nella siringa.
7) Iniettare il diluente dalla siringa nel flacone contenente la polvere liofilizzata forando il centro del tappo (il flacone del liofilizzato non contiene vuoto)
8) Agitare delicatamente sino a quando tutto il contenuto non sarà disciolto.
Per la risospensione e la somministrazione di NovoSeven deve essere utilizzata la siringa monouso acclusa nella confezione. NovoSeven è solo per iniezione endovenosa in bolo e non deve essere miscelato con liquidi infusionali o somministrato in flebo.
Una volta risospeso, somministrare NovoSeven entro 3 ore. La siringa monouso acclusa alla confezione è compatibile con NovoSeven: tuttavia non si deve conservare NovoSeven in siringhe di plastica.
Tutti i farmaci per uso parenterale dovrebbero essere osservati attentamente prima della somministrazione, quando soluzione e contenitori lo permettano, per vedere eventuali particelle indisciolte e per valutare eventuali alterazioni del colore.

7. Ragione sociale e sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato.

Titolare AIC
NOVO NORDISK A/S - 2880 Bagsvaerd - Danimarca

Rappresentante per l'Italia
Novo Nordisk Farmaceutici SpA - Roma

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

9. Data di approvazione/revisione dell'SPC

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL' DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A - DETENTORE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) DI FABBRICAZIONE (articolo 16 della direttiva 75/319/CEE, successivamente modificata)

Fabbricante della sostanza attiva: .
Novo-Nordisk A/S Hallas Alle, DK-4400 Kalundborg, Danimarca

Fabbricante e magazzinaggio del prodotto medicinale finito:
Novo-Nordisk A/S Hegedorsvej, DK-2820 Gentofte, Danimarca

Fabbricante responsabile della distribuzione nell'UE:
Novo-Nordisk A/S Hegedorsvej, DK-2820,Gentofte, Danimarca

L'autorizzazione di fabbricazione è stata rilasciata alla Novo-Nordisk A/S Danimarca per i tre stabilimenti dal Sundhetssturelsen (Ministero della Sanità) il 21 novembre 1994.

B - CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE
(Articoli 2 e 3 della direttiva 92/26/CEE), articolo 13, paragrafo 3 del regolamento del Consiglio (CE)2309/93 e

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile

C - OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le reazioni ai punti sottoindicati dovrebbero essere sottoposte all'EMEA entro i termini concordati.

1. Parte II C1

1.1. In base a revisione delle analisi a lotti, le specificazioni di massa basate su ± 3SD dovrebbero essere riesaminate e i relativi dati presentati entro il 1° luglio 1996.

1.2. Potenza/attività specifica: l'attuazione di limiti fiduciari (intervallo fiduciario del 95%) ha dato risultati relativamente costanti per ciascuna prova, e cioè circa l'87-114 %. Non sono stati tuttavia fissati chiari limiti di accettabilità per tale intervallo. Occorrerebbe peraltro stabilire dei limiti per far sì che vengano accettati soltanto i risultati di prove statisticamente valide, cioè i limiti fiduciari d'errore (p=0,95) dovrebbero essere entro l'80-120% della potenza prevista. Questa informazione verrà comunicata entro il 1° luglio 1996.

1.3. Si attende una relazione sull'elaborazione e lo svolgimento della prova RP-HPLC e i relativi dati verranno presentati entro il 1° luglio 1996.

1.4. Occorre fornire le specificazioni di massa aggiornate per il BHK-DNA. I risultati di ulteriori studi di elaborazione e convalida della nuova prova del DNA residuo nel prodotto dovranno essere presentati entro il 1° luglio 1996.

1.5. Metodo ELISA sulla proteina BHK: dovranno essere presentati i risultati dello studio di convalida per antisieri e standard della proteina BHK ed i relativi dati entro il 1° giugno 1996 e successivamente ogni anno.

1.6. I risultati degli esperimenti eseguiti per dimostrare gli effetti del magazzinaggio sui parametri, in relazione con la degradazione proteolitica del rFVIIa dovranno essere presentati entro il 1° aprile 1996.

1.7. Dovranno essere presentati i risultati dello studio sulla stabilità della fermentazione ampliata. Dovranno essere effettuari reiterati esperimenti con l'ibridazione di Southern su sonde già isolate ed i dati presentati entro il 1° aprile 1996.

1.8. Il richiedente dovrà fornire ulteriori assicurazioni circa la non presenza di virus nei materiali iniziali comunicando ulteriori informazioni su recenti prove.di controllo del siero fetale di vitello, ivi compresi i livelli di sensibilità e la presentazione dei risultati dei test. Il richiedente dovrà comunicare tali informazioni entro il 1° dicembre 1995.

1.9. Entro il 1° luglio 1995 il richiedenete dovrà presentare una relazione sullo stato d'avanzamento per quanto riguarda lo sviluppo e la possibile applicazione di un procedimento di inattivazione virale per il siero fetale di vitello, cioè trattamento termico a breve termine, trattamento UV ecc.

1.10. In caso di nuovo virus avventizio il richiedente dovrà darne comunicazione immediata al relatore prima di ulteriore avanzamento e/o diffusione del prodotto.

1.11. Il richiedente deve fornire in permanenza relazioni sui risultati del controllo virale e microbico dei lotti di fermentazione, nonchè presentare dati al riguardo entro il 1° luglio 1966 e successivamente ogni anno.

1.12. La prova del controllo di placca di campioni TC appare adeguata ai fini dell'individuazione del Reovirus e risulta inoltre che la prova è sensibile all'individuazione dell'enterovirus bovino. Tale virus dovrebbe essere utilizzato regolarmente a titolo di controllo positivo e dati al riguardo dovranno essere sottoposti entro il 1° luglio 1996.

1.13. Se una fase di produzione è stata contaminata da virus, la colonna di immunoaffinità dovrà essere scartata e non essere utilizzata per la purificazione delle partite successive. Occorre elaborare un sistema adeguato che tenga conto anche dei risultati dei test di conferma. La traduzione delle procedure dovrà essere presentata entro il 1° dicembre 1995.

1.14. Gli studi di convalida devono comprovare che il recupero rFVIIa e il livello d'impurità sono coerenti con i punti specificati; che i parametri critici in corso (cioè il carico centrale nelle fasi 3 e 4) non devono superare i limiti massimi di tolleranza definiti dagli studi di convalida; dati al riguardo dovranno essere comunicati entro il 1° luglio 1996 e successivamente ogni anno.

1.15. I risultati dello studio devono chiarire l'entità della carbossilazione gamma dil Gla35 in rapporto con le condizioni di coltivazione; dati al riguardo dovranno essere comunicati entro il 1° luglio 1996.

2. Parte II C 3

2.1. La sterilizzazione delle siringhe quale risulta dalla richiesta viene effettuata tramite irradiazione gamma. Il richiedente dovrebbe essere in contatto con il fornitore per far sì che il processo di sterilizzazione sia convalidato tramite indicatori sia fisici che biologici, nonchè fornirne convalida. Dati al riguardo dovranno essere comunicati entro il 1° gennaio 1996.

3. Parte II E

3.1. Sulla base di una revisione delle analisi a lotti e dei dati sulla stabilità, dovranno essere riesaminate le specificazioni di diffusione del prodotto finito basate su $\pm$3SD e le specificazioni sulla durata di conservazione (in particolàre per la forma ossidata); dati al riguardo dovranno essere comunicati entro il 1° luglio 1996

4. Parte II F

4.1. La proposta durata di conservazione di 24 mesi a 2-8 ° C risulta accettabile. Si attendono i risultati di studi permanenti in tempo reale sulla stabilità del prodotto finito. Occorre includere i risultati degli studi di stabilità delle partite da 2,4 mg e 4,8 mg prodotte a Gentofte. Dati al riguardo dovranno essere comunicati entro il 1° maggio 1996. Dovranno essere presentate relazioni annue successive.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

60 kUI (1,2 mg) Etichetta esterna

NOVOSEVEN ®
Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante, eptacog alfa (attivato)

Liofilizzato per iniezione
Dose singola, soltanto per somministrazione endovenosa

Da vendersi solo su presentazione di ricetta medica.

(AIC europea n.) Prezzo Lire..........

Composizione quali-quantitativa della soluzione risospesa:
Principio attivo: Eptacog alfa (attivato) (Fattore VIIa da DNA ricombinante) 30 kUI/ml (0,6 mg/ml); *Eccipienti*: Cloruro di sodio 3 mg/ml; Cloruro di calcio diidrato 1,5 mg/ml; Glicilglicina 1,3 mg/ml; Polisorbato 80 0,1 mg/ml; Mannitolo 30 mg/ml;

Indicazione, Posologia e Somministrazione: vedi foglio illustrativo accluso.
Attenzione: per l'uso leggere attentamente le istruzioni interne.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Contenuto della confezione:
- Un flacone di liofilizzato di eptacog alfa (attivato)
- Un flacone di acqua per preparazioni iniettabili 2,2 ml (Ph.Eur.)
- Una siringa (3 cc= 3 ml)
- Un ago per la risospensione
- Due tamponi da detersione imbevuti di alcool
- Foglio illustrativo

Conservare a temperatura compresa fra +2° e +8° C. La soluzione risospesa deve essere somministrata immediatamente oppure entro tre ore al massimo, dalla risospensione.
Evitare il congelamento per prevenire alterazioni al flacone del diluente.
Evitare l'esposizione diretta ai raggi solari.

Lotto n.
Scad. (mese/anno)
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Titolare AIC:
NOVO NORDISK A/S 2880 Bagsværd, Danimarca

Rappresentante per l'Italia:
Novo Nordisk Farmaceutici SpA

Etichetta interna del liofilizzato
60 kUI (1,2 mg)

NOVOSEVEN®
eptacog alfa (attivato)

Dose singola solo per somministrazione endovenosa

Risospendere con 2,2 ml di acqua per prep.iniettabili (Ph.Eur.)
Conservare tra +2° e +8° C. Evitare l'esposizione diretta ai raggi solari.

Lotto
Scad. (mese/anno)

NOVO NORDISK A/S

Etichetta interna del diluente

2,2 ml

ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI (Ph.Eur.)

Per la risospensione del prodotto inserito nella confezione.

Lotto
Scad. (mese/anno)

NOVO NORDISK A/S

120 kUI (2,4 mg) Etichetta esterna

NOVOSEVEN ®
Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante, eptacog alfa (attivato)

Liofilizzato per iniezione
Dose singola, soltanto per somministrazione endovenosa

Da vendersi solo su presentazione di ricetta medica

(AIC europea n.) Prezzo Lire..........

Composizione quali-quantitativa della soluzione risospesa:
Principio attivo: Eptacog alfa (attivato) (Fattore VIIa da DNA ricombinante) 30 kUI/ml (0,6 mg/ml); *Eccipienti*: Cloruro di sodio 3 mg/ml; Cloruro di calcio diidrato 1,5 mg/ml; Glicilglicina 1,3 mg/ml; Polisorbato 80 0,1 mg/ml; Mannitolo 30 mg/ml;

Indicazione, Posologia e Somministrazione: vedi foglio illustrativo accluso.
Attenzione: per l'uso leggere attentamente le istruzioni interne.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Contenuto della confezione:
- Un flacone di liofilizzato di eptacog alfa (attivato)
- Un flacone di acqua per preparazioni iniettabili 4,3 ml (Ph.Eur.)
- Una siringa (6 cc= 6 ml)
- Un ago per la risospensione
- Due tamponi da detersione imbevuti di alcool.
- Foglio illustrativo

Conservare a temperatura compresa fra +2° e +8° C. La soluzione risospesa deve essere somministrata immediatamente oppure entro tre ore al massimo, dalla risospensione.
Evitare il congelamento per prevenire alterazioni al flacone del diluente.
Evitare l'esposizione diretta ai raggi solari.

Lotto n.
Scad. (mese/anno)
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Titolare AIC:
NOVO NORDISK A/S 2880 Bagsværd, Danimarca

Rappresentante per l'Italia:
Novo Nordisk Farmaceutici SpA

Etichetta interna del liofilizzato
120 kUI (2,4 mg)

NOVOSEVEN®
eptacog alfa (attivato)

Dose singola solo per somministrazione endovenosa

Risospendere con 4,3 ml di acqua per prep.iniettabili (Ph.Eur.)
Conservare tra +2° e +8° C. Evitare l'esposizione diretta ai raggi solari.

Lotto
Scad. (mese/anno)

NOVO NORDISK A/S

Etichetta interna del diluente

4,3 ml

ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI (Ph.Eur.)

Per la risospensione del prodotto inserito nella confezione.

Lotto
Scad. (mese/anno)

NOVO NORDISK A/S

240 kUI (4,8 mg) Etichetta esterna

NOVOSEVEN ®

Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante, eptacog alfa (attivato)

Liofilizzato per iniezione
Dose singola, soltanto per somministrazione endovenosa

Da vendersi solo su presentazione di ricetta medica

(AIC europea n.) Prezzo Lire..........

Composizione quali-quantitativa della soluzione risospesa:
Principio attivo: Eptacog alfa (attivato) (Fattore VIIa da DNA ricombinante) 30 kUI/ml (0,6 mg/ml); *Eccipienti*: Cloruro di sodio 3 mg/ml; Cloruro di calcio diidrato 1,5 mg/ml; Glicilglicina 1,3 mg/ml; Polisorbato 80 0,1 mg/ml; Mannitolo 30 mg/ml;

Indicazione, Posologia e Somministrazione: vedi foglio illustrativo accluso.
Attenzione: per l'uso leggere attentamente le istruzioni interne.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Contenuto della confezione:
- Un flacone di liofilizzato di eptacog alfa (attivato)
- Un flacone di acqua per preparazioni iniettabili 8,5 ml (Ph.Eur.)
- Una siringa (12 cc= 12 ml)
- Un ago per la risospensione
- Due tamponi da detersione imbevuti di alcool
- Foglio illustrativo

Conservare a temperatura compresa fra +2° e +8° C. La soluzione risospesa deve essere somministrata immediatamente oppure entro tre ore al massimo, dalla risospensione.
Evitare il congelamento per prevenire alterazioni al flacone del diluente.
Evitare l'esposizione diretta ai raggi solari.

Lotto n.
Scad. (mese/anno)
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Titolare AIC:
NOVO NORDISK A/S 2880 Bagsværd, Danimarca

Rappresentante per l'Italia:
Novo Nordisk Farmaceutici SpA

Etichetta interna del liofilizzato
240 kUI (4,8 mg)

NOVOSEVEN®
eptacog alfa (attivato)

Dose singola solo per somministrazione endovenosa

Risospendere con 8,5 ml di acqua per prep.iniettabili (Ph.Eur.)
Conservare tra +2° e +8° C. Evitare l'esposizione diretta ai raggi solari.

Lotto
Scad. (mese/anno)

NOVO NORDISK A/S

Etichetta interna del diluente

8,5 ml

ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI (Ph.Eur.)

Per la risospensione del prodotto inserito nella confezione.

Lotto
Scad. (mese/anno)

NOVO NORDISK A/S

B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOVOSEVEN ®
Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante, eptacog alfa (attivato)
60 KUI/flacone (1,2 mg /flacone)

Composizione
Principio attivo: Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante
Eccipienti: Sodio cloruro; Cloruro di calcio diidrato; Glicilglicina; Polisorbato 80; Mannitolo; Acqua per preparazioni iniettabili (Ph.Eur.).

Forma farmaceutica
Liofilizzato per iniezione

Concentrazione del principio attivo
Il liofilizzato contiene: 60 KUI/flacone corrispondente a 1,2 mg/flacone
Il prodotto risospeso contiene: 30 kUI/ml corrispondente a 0,6 mg/ml.
1 kUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali)

La confezione di NovoSeven® contiene:
- 1 flacone con il liofilizzato
- 1 flacone con il diluente (acqua sterile per prep. iniett.) per la risospensione
- 1 ago sterile per la risospensione
- 1siringa sterile monouso per la risospensione e la somministrazione e, 2 tamponi con alcool per la detersione dei tappi di gomma dei flaconi.

Categoria farmacoterapeutica
Fattori della coagulazione, codice ATC B02B D05

Titolare AIC
NOVO NORDISK A/S
2880 Bagsvaerd, Danimarca

Rappresentante per l'Italia
Novo Nordisk Farmaceutici SpA
Roma

Informazione su NovoSeven®:
NovoSeven® è un prodotto che agisce attivando il sistema della coagulazione del sangue nella sede ove si verifica un'emorragia nei pazienti con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione.

Indicazioni terapeutiche
- trattamento di episodi emorragici gravi
- prevenzione di sanguinamenti eccessivi durante e dopo interventi chirurgici.

Controindicazioni
Informare il medico se:
- si è stati sottoposti recentemente ad un intervento chirurgico
- si ha una lesione da schiacciamento
- si hanno complicanze trombotiche o malattia aterosclerotica in fase avanzata
- si ha una intossicazione del sangue
- si è allergici alle proteine murine, bovine o di criceto

Uso in caso di gravidanza e allattamento
NovoSeven deve essere somministrato in gravidanza solo se chiaramente necessario. In caso di allattamento il medico potrebbe consigliare di interrompere il trattamento con NovoSeven oppure di sospendere l'allattamento.

Opportune precauzioni di impiego ed avvertenze:
L'utilizzo di NovoSeven® deve essere seguito da un centro specializzato.
In caso di mancato arresto dell'emorragia, contattare il medico curante.
Informare il medico curante in caso di una preesistente ipersensibilità a proteine eterologhe.

Interazioni con altri medicinali
Prima di assumere NovoSeven®, informare il medico riguardo l'uso di eventuali altri farmaci.

Posologia e modalità di somministrazione
Posologia: Dopo la risospensione somministrare in 2 - 5 minuti.

Dosi:	3 - 6 KUI (60-120 µg) / kg di peso corporeo per singola dose. La dose iniziale è solitamente do 4,5 KUI (90 µg) / kg di peso corporeo. Il medico curante può cambiare tali dosi.
Intervallo tra le singole iniezioni:	Consultare il medico per lo schema e la durata della terapia. Il trattamento può essere continuato per 2 - 3 settimane. Avvisare il medicoin caso di omissione di una somministrazione o di sospensione del trattamento.

Risospensione
Usare sempre una tecnica asettica
1) Portare NovoSeven® (polvere liofilizzata) e acqua per preparazioni iniettabili - Ph.Eur.- (diluente) a temperatura ambiente (ma non superiore a 37°C)
2) Togliere i cappucci da entrambi i flaconi (liofilizzato e diluente), in modo da scoprire la porzione centrale dei tappi di gomma.
3) Detergere i tappi di gomma con i tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.
4) Estrarre l'ago per la risospensione dalla confezione. Togliere il cappuccio proteggi-ago e inserire l'ago per la risospensione nella siringa fornita con le confezioni.
5) Aspirare aria nella siringa.
6) Inserire l'ago per la risospensione nel tappo ed immettere l'aria nel flacone contenente il diluente. Tenere il flacone capovolto, aspirare tutto il contenuto del flacone nella siringa (cc=ml)
7) Iniettare il diluente dalla siringa nel flacone contenente la polvere liofilizzata attraverso il centro del tappo.
8) Agitare delicatamente fino a che tutto il contenuto non sarà disciolto.

NOVOSEVEN ®

Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante, eptacog alfa (attivato) 120 KUI/flacone (2,4 mg /flacone)

Composizione

Principio attivo: Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante

Eccipienti: Sodio cloruro; Cloruro di calcio diidrato; Glicilglicina; Polisorbato 80; Mannitolo; Acqua per preparazioni iniettabili (Ph.Eur.).

Forma farmaceutica

Liofilizzato per iniezione

Concentrazione del principio attivo

Il liofilizzato contiene: 120 KUI/flacone corrispondente a 2,4 mg/flacone

Il prodotto risospeso contiene: 30 kUI/ml corrispondente a 0,6 mg/ml.

1 kUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali)

La confezione di NovoSeven® contiene:

- 1 flacone con il liofilizzato
- 1 flacone con il diluente (acqua sterile per prep. iniett.) per la risospensione
- 1 ago sterile per la risospensione
- 1siringa sterile monouso per la risospensione e la somministrazione e, 2 tamponi con alcool per la detersione dei tappi di gomma dei flaconi.

Categoria farmacoterapeutica

Fattori della coagulazione, codice ATC B02B D05

Titolare AIC

NOVO NORDISK A/S

2880 Bagsvaerd, Danimarca

Rappresentante per l'Italia

Novo Nordisk Farmaceutici SpA

Roma

Informazione su NovoSeven®:

NovoSeven® è un prodotto che agisce attivando il sistema della coagulazione del sangue nella sede ove si verifica un'emorragia nei pazienti con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione.

Indicazioni terapeutiche

- trattamento di episodi emorragici gravi
- prevenzione di sanguinamenti eccessivi durante e dopo interventi chirurgici.

Somministrazione

Usare sempre una tecnica asettica.

1) Aspirare l'aria nella siringa.
2) Inserire l'ago per la risospensione nel flacone contenente NovoSeven® risospeso.
3) Iniettare l'aria nel flacone e poi aspirare NovoSeven risospeso nella siringa.
4)Rimuovere l'ago per la risospensione dalla siringa e gettarlo, inserire un ago idoneo alla somministrazione endovenosa ed iniettare.

Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, consultare immediatamente il medico.

Effetti indesiderati

Raramente sono stati osservati effetti collaterali gravi. Consultare il medico nel caso in cui si manifestasse qualcosa di imprevisto.
Raramente possono verificarsi reazioni quali: vampate, prurito, febbre, nausea, cefalea, malessere generale, perspirazione o modifiche della pressione arteriosa.
Sono stati riportati 7 casi di eventi avversi gravi con una possibile relazione al trattamento con NovoSeven® (insufficienza renale, atassia, disturbi cerebrovascolari, angina pectoris, aritmia atriale e schock cardiocircolatorio)

Data di scadenza

la data di scadenza è riportata sulla confezione e sulle etichette interne dei flaconi. Non utilizzare il prodotto oltre la data di scadenza indicata.

Precauzioni per la conservazione

-Conservare NovoSeven® ad una temperatura compresa tra +2° e 8°C.
-Non congelare per non danneggiare il flacone contenente il solvente.
Non esporre ai raggi solari.
--Usare preferibilmente NovoSeven® immediatamente o almeno entro tre ore dalla risospensione.
- Non conservare NovoSeven® risospeso nelle siringhe di plastica.

Ultima revisione MinSan....

Controindicazioni
Informare il medico se:
- si e stati sottoposti recentemente ad un intervento chirurgico
- si ha una lesione da schiacciamento
- si hanno complicanze trombotiche o malattia aterosclerotica in fase avanzata
- si ha una intossicazione del sangue
- si è allergici alle proteine murine, bovine o di criceto

Uso in caso di gravidanza e allattamento
NovoSeven deve essere somministrato in gravidanza solo se chiaramente necessario. In caso di allattamento il medico potrebbe consigliare di interrompere il trattamento con NovoSeven oppure di sospendere l'allattamento.

Opportune precauzioni di impiego ed avvertenze:
L'utilizzo di NovoSeven® deve essere seguito da un centro specializzato.
In caso di mancato arresto dell'emorragia, contattare il medico curante.
Informare il medico curante in caso di una preesistente ipersensibilità a proteine eterologhe.

Interazioni con altri medicinali
Prima di assumere NovoSeven®, informare il medico riguardo l'uso di eventuali altri farmaci.

Posologia e modalità di somministrazione
Posologia: Dopo la risospensione somministrare in 2 - 5 minuti.

Dosi:	3 - 6 KUI (60-120 μg) / kg di peso corporeo per singola dose. La dose iniziale è solitamente do 4,5 KUI (90 μg) / kg di peso corporeo. Il medico curante può cambiare tali dosi.
Intervallo tra le singole iniezioni:	Consultare il medico per lo schema e la durata della terapia. Il trattamento può essere continuato per 2 - 3 settimane. Avvisare il medicoin caso di omissione di una somministrazione o di sospensione del trattamento.

Risospensione
Usare sempre una tecnica asettica
1) Portare NovoSeven® (polvere liofilizzata) e acqua per preparazioni iniettabili - Ph.Eur.- (diluente) a temperatura ambiente (ma non superiore a 37°C)
2) Togliere i cappucci da entrambi i flaconi (liofilizzato e diluente), in modo da scoprire la porzione centrale dei tappi di gomma.
3) Detergere i tappi di gomma con i tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.
4) Estrarre l'ago per la risospensione dalla confezione. Togliere il cappuccio proteggi-ago e inserire l'ago per la risospensione nella siringa fornita con le confezioni.
5) Aspirare aria nella siringa.
6) Inserire l'ago per la risospensione nel tappo ed immettere l'aria nel flacone contenente il diluente. Tenere il flacone capovolto, aspirare tutto il contenuto del flacone nella siringa (cc=ml)
7) Iniettare il diluente dalla siringa nel flacone contenente la polvere liofilizzata attraverso il centro del tappo.
8) Agitare delicatamente fino a che tutto il contenuto non sarà disciolto.

Somministrazione

Usare sempre una tecnica asettica.

1) Aspirare l'aria nella siringa.

2) Inserire l'ago per la risospensione nel flacone contenente NovoSeven® risospeso.

3) Iniettare l'aria nel flacone e poi aspirare NovoSeven risospeso nella siringa.

4)Rimuovere l'ago per la risospensione dalla siringa e gettarlo, inserire un ago idoneo alla somministrazione endovenosa ed iniettare.

Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, consultare immediatamente il medico.

Effetti indesiderati

Raramente sono stati osservati effetti collaterali gravi. Consultare il medico nel caso in cui si manifestasse qualcosa di imprevisto.

Raramente possono verificarsi reazioni quali: vampate, prurito, febbre, nausea, cefalea, malessere generale, perspirazione o modifiche della pressione arteriosa.

Sono stati riportati 7 casi di eventi avversi gravi con una possibile relazione al trattamento con NovoSeven® (insufficienza renale, atassia, disturbi cerebrovascolari, angina pectoris, aritmia atriale e schock cardiocircolatorio)

Data di scadenza

la data di scadenza è riportata sulla confezione e sulle etichette interne dei flaconi. Non utilizzare il prodotto oltre la data di scadenza indicata.

Precauzioni per la conservazione

-Conservare NovoSeven® ad una temperatura compresa tra +2° e 8°C.

-Non congelare per non danneggiare il flacone contenente il solvente.

Non esporre ai raggi solari.

--Usare preferibilmente NovoSeven® immediatamente o almeno entro tre ore dalla risospensione.

- Non conservare NovoSeven® risospeso nelle siringhe di plastica.

Ultima revisione MinSan....

NOVOSEVEN ®

Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante, eptacog alfa (attivato)
240 KUI/flacone (4,8 mg /flacone)

Composizione

Principio attivo: Fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante
Eccipienti: Sodio cloruro; Cloruro di calcio diidrato; Glicilglicina; Polisorbato 80; Mannitolo; Acqua per preparazioni iniettabili (Ph.Eur.).

Forma farmaceutica

Liofilizzato per iniezione

Concentrazione del principio attivo

Il liofilizzato contiene: 240 KUI/flacone corrispondente a 4,8 mg/flacone
Il prodotto risospeso contiene: 30 kUI/ml corrispondente a 0,6 mg/ml.
1 kUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali)

La confezione di NovoSeven® contiene:

- 1 flacone con il liofilizzato
- 1 flacone con il diluente (acqua sterile per prep. iniett.) per la risospensione
- 1 ago sterile per la risospensione
- 1siringa sterile monouso per la risospensione e la somministrazione e, 2 tamponi con alcool per la detersione dei tappi di gomma dei flaconi.

Categoria farmacoterapeutica

Fattori della coagulazione, codice ATC B02B D05

Titolare AIC

NOVO NORDISK A/S
2880 Bagsvaerd, Danimarca

Rappresentante per l'Italia

Novo Nordisk Farmaceutici SpA
Roma

Informazione su NovoSeven®:

NovoSeven® è un prodotto che agisce attivando il sistema della coagulazione del sangue nella sede ove si verifica un'emorragia nei pazienti con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione.

Indicazioni terapeutiche

- trattamento di episodi emorragici gravi
- prevenzione di sanguinamenti eccessivi durante e dopo interventi chirurgici.

Controindicazioni

Informare il medico se:

- si è stati sottoposti recentemente ad un intervento chirurgico
- si ha una lesione da schiacciamento
- si hanno complicanze trombotiche o malattia aterosclerotica in fase avanzata
- si ha una intossicazione del sangue
- si è allergici alle proteine murine, bovine o di cnceto

Uso in caso di gravidanza e allattamento

NovoSeven deve essere somministrato in gravidanza solo se chiaramente necessario. In caso di allattamento il medico potrebbe consigliare di interrompere il trattamento con NovoSeven oppure di sospendere l'allattamento.

Opportune precauzioni di impiego ed avvertenze:

L'utilizzo di NovoSeven® deve essere seguito da un centro specializzato.
In caso di mancato arresto dell'emorragia, contattare il medico curante.
Informare il medico curante in caso di una preesistente ipersensibilità a proteine eterologhe.

Interazioni con altri medicinali

Prima di assumere NovoSeven®, informare il medico riguardo l'uso di eventuali altri farmaci.

Posologia e modalità di somministrazione

Posologia: Dopo la risospensione somministrare in 2 - 5 minuti.

Dosi:	3 - 6 KUI (60-120 µg) / kg di peso corporeo per singola dose. La dose iniziale è solitamente do 4,5 KUI (90 µg) / kg di peso corporeo. Il medico curante può cambiare tali dosi.
Intervallo tra le singole iniezioni:	Consultare il medico per lo schema e la durata della terapia. Il trattamento può essere continuato per 2 - 3 settimane. Avvisare il medicoin caso di omissione di una somministrazione o di sospensione del trattamento.

Risospensione

Usare sempre una tecnica asettica

1) Portare NovoSeven® (polvere liofilizzata) e acqua per preparazioni iniettabili - Ph.Eur.- (diluente) a temperatura ambiente (ma non superiore a 37°C)
2) Togliere i cappucci da entrambi i flaconi (liofilizzato e diluente), in modo da scoprire la porzione centrale dei tappi di gomma.
3) Detergere i tappi di gomma con i tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.
4) Estrarre l'ago per la risospensione dalla confezione. Togliere il cappuccio proteggi-ago e inserire l'ago per la risospensione nella siringa fornita con le confezioni.
5) Aspirare aria nella siringa.
6) Inserire l'ago per la risospensione nel tappo ed immettere l'aria nel flacone contenente il diluente. Tenere il flacone capovolto, aspirare tutto il contenuto del flacone nella siringa (cc=ml)
7) Iniettare il diluente dalla siringa nel flacone contenente la polvere liofilizzata attraverso il centro del tappo.

8) Agitare delicatamente fino a che tutto il contenuto non sarà disciolto.

Somministrazione

Usare sempre una tecnica asettica.

1) Aspirare l'aria nella siringa.
2) Inserire l'ago per la risospensione nel flacone contenente NovoSeven® risospeso.
3) Iniettare l'aria nel flacone e poi aspirare NovoSeven risospeso nella siringa.
4)Rimuovere l'ago per la risospensione dalla siringa e gettarlo, inserire un ago idoneò alla somministrazione endovenosa ed iniettare.

Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, consultare immediatamente il medico.

Effetti indesiderati

Raramente sono stati osservati effetti collaterali gravi. Consultare il medico nel caso in cui si manifestasse qualcosa di imprevisto.
Raramente possono verificarsi reazioni quali: vampate, prurito, febbre, nausea, cefalea, malessere generale, perspirazione o modifiche della pressione arteriosa.
Sono stati riportati 7 casi di eventi avversi gravi con una possibile relazione al trattamento con NovoSeven® (insufficienza renale, atassia, disturbi cerebrovascolari, angina pectoris, aritmia atriale e schock cardiocircolatorio)

Data di scadenza

la data di scadenza è riportata sulla confezione e sulle etichette interne dei flaconi. Non utilizzare il prodotto oltre la data di scadenza indicata.

Precauzioni per la conservazione

-Conservare NovoSeven® ad una temperatura compresa tra +2° e +8°C.
-Non congelare per non danneggiare il flacone contenente il solvente.
Non esporre ai raggi solari.
--Usare preferibilmente NovoSeven® immediatamente o almeno entro tre ore dalla risospensione.
- Non conservare NovoSeven® risospeso nelle siringhe di plastica.

Ultima revisione MinSan....

96A3748

DECRETO 3 giugno 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Gonal F - ormone follicolo stimolante da DNA ricombinante, autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali.

Specialità medicinale GONAL F - ormone follicolo stimolante da DNA ricombinante, autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/95/001/001 - Gonal F - 75 UI - polvere per iniezioni 3 ml (1 fiala) - S.C.;
EU/1/95/001/002 - Gonal F - 75 UI - polvere per iniezioni 3 ml (3 fiale) - S.C.;
EU/1/95/001/003 - Gonal F - 75 UI - polvere per iniezioni 3 ml (5 fiale) - S.C.;
EU/1/95/001/004 - Gonal F - 75 UI - polvere per iniezioni 3 ml (10 fiale) - S.C.;
EU/1/95/001/005 - Gonal F - 75 UI - polvere per iniezioni 3 ml (1 flacone) - S.C.;
EU/1/95/001/006 - Gonal F - 75 UI - polvere per iniezioni 3 ml (3 flaconi) - S.C.;
EU/1/95/001/007 - Gonal F - 75 UI - polvere per iniezioni 3 ml (5 flaconi) - S.C.;
EU/1/95/001/008 - Gonal F - 75 UI - polvere per iniezioni 3 ml (10 flaconi) - S.C.;
EU/1/95/001/009 - Gonal F - 150 UI - polvere per iniezioni 3 ml (1 fiala) - S.C.;
EU/1/95/001/010 - Gonal F - 150 UI - polvere per iniezioni 3 ml (3 fiale) - S.C.;
EU/1/95/001/011 - Gonal F - 150 UI - polvere per iniezioni 3 ml (5 fiale) - S.C.;
EU/1/95/001/012 - Gonal F - 150 UI - polvere per iniezioni 3 ml (10 fiale) - S.C.;
EU/1/95/001/013 - Gonal F - 150 UI - polvere per iniezioni 3 ml (1 flacone) - S.C.;
EU/1/95/001/014 - Gonal F - 150 UI - polvere per iniezioni 3 ml (3 flaconi) - S.C.;
EU/1/95/001/015 - Gonal F - 150 UI - polvere per iniezioni 3 ml (5 flaconi) - S.C.;
EU/1/95/001/016 - Gonal F - 150 UI - polvere per iniezioni 3 ml (10 flaconi) - S.C..

Titolare A.I.C.: Ares Serono (Europe) LtD, 112 Harley Street, UK London W1N 1AF.

IL DIRIGENTE DEL DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DEI FARMACI

Vista la decisione della Commissione europea n. C (95) 2574 del 20 ottobre 1995 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 23 ottobre 1995, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Gonal F, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309/93;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla Direttiva 93/39;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 27 maggio 1996, favorevole alla classificazione nella fascia C per l'elevato rapporto costo/beneficio;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Gonal F debba venire attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Gonal F nelle confezioni sottoelencate vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

Gonal F 75 UI 1 fl. liof. + 1 fl. solv. 032392019/E (in base 10) 0YWJUM (in base 32);
Gonal F 75 UI 3 fl. liof. + 3 fl. solv. 032392021/E (in base 10) 0YWJUP (in base 32);
Gonal F 75 UI 5 fl. liof. + 5 fl. solv. 032392033/E (in base 10) 0YWJV1 (in base 32);
Gonal F 75 UI 10 fl. liof. + 10 fl. solv. 032392045/E (in base 10) 0YWJVF (in base 32);
Gonal F 75 UI 1 flac. liof. + 1 fl. solv. 032392058/E (in base 10) 0YWJVU (in base 32);
Gonal F 75 UI 3 flac. liof. + 3 fl. solv. 032392060/E (in base 10) 0YWJVW (in base 32);
Gonal F 75 UI 5 flac. liof. + 5 fl. solv. 032392072/E (in base 10) 0YWJW8 (in base 32);
Gonal F 75 UI 10 flac. liof. + 10 fl. solv. 032392084/E (in base 10) 0YWJWN (in base 32);
Gonal F 150 UI 1 fl. liof. + 1 fl. solv. 032392096/E (in base 10) 0YWJX0 (in base 32);
Gonal F 150 UI 3 fl. liof. + 3 fl. solv. 032392108/E (in base 10) 0YWJXD (in base 32);
Gonal F 150 UI 5 fl. liof. + 5 fl. solv. 032392110/E (in base 10) 0YWJXG (in base 32);
Gonal F 150 UI 10 fl. liof. + 10 fl. solv. 032392122/E (in base 10) 0YWJXU (in base 32);

Gonal F 150 UI 1 flac. liof. + 1 fl. solv. 032392134/E (in base 10) 0YWJY6 (in base 32);
Gonal F 150 UI 3 flac. liof. + 3 fl. solv. 032392146/E (in base 10) 0YWJYL (in base 32);
Gonal F 150 UI 5 flac. liof. + 5 fl. solv. 032392159/E (in base 10) 0YWJYZ (in base 32);
Gonal F 150 UI 10 flac. liof. + 10 fl. solv. 032392161/E (in base 10) 0YWJZ1 (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Gonal F (P.A. follitropina alfa) ormone follicolo stimolante da DNA ricombinante è classificata in fascia C.

Art. 3.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 3 giugno 1996

Il dirigente: De Rose

ALLEGATO I - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
(Articolo 4a della direttiva 65/65/CEE, successivamente modificata)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

GONAL-F ® 75

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

GONAL-F® contiene 75 UI di ormone follicolostimolante ricombinante umano (Follitropina alfa p-INN), ottenuto da cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO), mediante tecniche di ingegneria genetica, con un'attività specifica compresa tra 7000-14000 UI FSH/mg*.

* Tale range per l'attività specifica riflette l'imprecisione del saggio biologico impiegato nella determinazione del titolo, piuttosto che la variabilità del prodotto.

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili). Dopo la ricostituzione con il diluente, GONAL-F® ha un pH compreso tra 6.5 e 7.5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione della superovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET- GIFT-ZIFT).

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® deve essere somministrato per via sottocutanea.
Il prodotto liofilizzato va ricostituito immediatamente prima dell'uso con il solvente annesso alla confezione; al fine di evitare un volume di iniezione eccessivo, è possibile ricostituire fino a 3 fiale (o boccette) di GONAL-F® in 1 ml di diluente.
Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni). Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (HCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.
Comunemente si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica.
Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare
Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.
L'esperienza acquisita nella FIVET indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.
L'equivalenza in termini di attività biologica del GONAL-F® con preparazioni contenenti FSH di origine urinaria non è stata definitivamente accertata. Tuttavia la valutazione clinica del ·GONAL-F® indica che i dosaggi del prodotto, i regimi di somministrazione e le procedure di monitoraggio non dovrebbero differire da quelle attualmente adottate per le preparazioni contenenti FSH di origine urinaria.

4.3. CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolostimolante.
GONAL-F® è controindicato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di : insufficienza ovarica primitiva; malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza; fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

4.4. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Prima di iniziare il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere adeguatamente verificata l'infertilità di coppia e dovrebbero essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti dovrebbero essere esaminate per verificare eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipotalamici o ipofisari ed effettuare la terapia del caso.
Le pazienti sottoposte a superovulazione presentano un rischio maggiore di iperstimolazione a causa dell'eccessiva risposta estrogenica e dello sviluppo follicolare multiplo. Si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica, mediante ecografia pelvica, prima e durante la terapia specialmente nelle pazienti con la sindrome dell'ovaio policistico. L'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può ridurre l'incidenza dell'iperstimolazione. Questa sindrome può divenire un evento clinico serio caratterizzato da larghe cisti che possono facilmente rompersi. Una significativa iperstimolazione dovuta ad un'eccessiva risposta estrogenica può essere evitata se non viene somministrato l'hCG per indurre l'ovulazione. E' consigliabile in questi casi non somministrare hCG e consigliare la paziente di astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.
Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di ovociti/embrioni trasferiti.
La frequenza di aborto è più alta rispetto alla popolazione normale, ma è simile alla frequenza riscontrata in donne con altri problemi di fertilità.
Non sono stati descritti casi di ipersensibilità al GONAL-F®, tuttavia non è possibile escludere l'insorgenza di reazioni di natura anafilattica soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per fenomeni di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di prodotti a base di gonadotropine. In questa categoria di pazienti la prima somministrazione di Gonal-F dovrebbe essere preferibilmente eseguita in ambiente medico con la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione cardio-polmonare.L'autosomministrazione di Gonal-F dovrebbe essere consentita esclusivamente a pazienti ben motivate , adeguatamente addestrate e con la disponibilità di accesso ai consigli di un esperto.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI

L'uso concomitante di GONAL-F® con altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere una adeguata risposta ovarica.
Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.
GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

4.6. USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

4.7.EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE E SULL'USO DI MACCHINE

GONAL-F® non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

A seguito di terapia con GONAL-F® sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica che può verificarsi con un'incidenza superiore nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico ed una valutazione ecografica. In considerazione di quanto precedentemente detto, quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG per l'induzione dell'ovulazione. In questo modo verrebbero ridotte le possibilità di sviluppare la sindrome dell'iperstimolazione ovarica.
In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.
La frequenza di aborto è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti affette da altri problemi di fertilità.
In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.
Durante gli studi clinici il 24% dei pazienti ha riportato una o più reazioni locali di grado da moderato a grave in seguito all'iniezione di GONAL-F. Tra queste la più frequente è stata il dolore. Tali reazioni comparse soprattutto nei primi giorni di trattamento non hanno richiesto trattamenti specifici nè interruzione della terapia.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti di sovradosaggio dovuti a GONAL-F®, tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione così come descritto nel capitolo Avvertenze e Precauzioni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1.PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

GONAL-F® è *ormone follicolostimolante umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica in cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO).* Il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi.

5.2. PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Dopo somministrazione per via endovenosa, GONAL-F® si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminato con una emivita terminale di circa 1 giorno.
Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata viene eliminata con le urine.
Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute la concentrazione di GONAL-F® allo stadio stazionario si raggiunge entro 3-4 giorni ed è 3 volte superiore a quella che si ottiene dopo somministrazione singola.
GONAL-F® stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3. DATI PRECLINICI

In un ampio spettro di studi di tossicologia, acuta e cronica (fino a 13 settimane) negli animali (cani, gatti, scimmie) e di mutagenesi non sono stati riscontrati effetti degni di rilievo.
In ratti esposti a dosi farmacologiche di r-hFSH (≥40 UI/Kg/al giorno) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità.
Somministrata a dosi elevate (≥ 5 UI/Kg/al giorno) la follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogena, e distocia simile a quella osservata con hMG di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-F® *è controindicato in gravidanza,* questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ECCIPIENTI

Saccarosio
Sodio fosfato bibasico biidrato
Sodio fosfato monobasico biidrato
Acido fosforico
Idrossido di sodio

6.2. INCOMPATIBILITA'

Non esistono incompatibilità chimiche con GONAL-F®.

6.3. VALIDITA'

Il prodotto liofilizzato è stabile per 12 mesi conservato a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.4. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.5. NATURA DEL CONTENITORE

Fiale o boccette in vetro neutro bianco contenenti il liofilizzato (follitropina alfa 75 IU; saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico,idrossido di sodio,).
Fiale in vetro neutro bianco contenenti il solvente (acqua per preparazioni iniettabili 1 ml)..

6.6. ISTRUZIONI PER L'USO

GONAL-F® é presentato in contenitori monodose.
Per ridurre al minimo le potenziali perdite di FSH per assorbimento alla siringa, GONAL-F® dovrebbe preferibilmente essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

6.7.TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Serono Laboratories (UK) Ltd
99 Bridge Road East
Welwyn Garden City (GB)

Maggio 1995

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

GONAL-F ® 150

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

GONAL-F® contiene 150 UI di ormone follicolostimolante ricombinante umano (Follitropina alfa p-INN), ottenuto da cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO) mediante tecniche di ingegneria genetica, con un'attività specifica compresa tra 7000-14000 UI FSH/mg*.

Tale range per l'attività specifica riflette l'imprecisione del saggio biologico impiegato nella determinazione del titolo, piuttosto che la variabilità del prodotto.

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per iniettabili). Dopo la ricostituzione con il diluente, GONAL-F® ha un pH compreso tra 6.5 e 7.5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione della superovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET- GIFT-ZIFT).

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® deve essere somministrato per via sottocutanea.
Il prodotto liofilizzato va ricostituito immediatamente prima dell'uso con il solvente annesso alla confezione; al fine di evitare un volume di iniezione eccessivo, è possibile ricostituire fino a 3 fiale (o boccette) di GONAL-F® in 1 ml di diluente.
Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato svuluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni). Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (HCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.
Comunemente si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica.
Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare
Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.
L'esperienza acquisita nella FIVET indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.
L'equivalenza in termini di attività biologica del GONAL-F® con preparazioni contenenti FSH di origine urinaria non è stata definitivamente accertata. Tuttavia la valutazione clinica del GONAL-F® indica che i dosaggi del prodotto, i regimi di somministrazione e le procedure di monitoraggio non dovrebbero differire da quelle attualmente adottate per le preparazioni contenenti FSH di origine urinaria.

4.3. CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolostimolante.
GONAL-F® è controindicato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di : insufficienza ovarica primitiva; malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza; fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

4.4. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Prima di iniziare il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere adeguatamente verificata l'infertilità di coppia e dovrebbero essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti dovrebbero essere esaminate per verificare eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipotalamici o ipofisari ed effettuare la terapia del caso.
Le pazienti sottoposte a superovulazione presentano un rischio maggiore di iperstimolazione a causa dell'eccessiva risposta estrogenica e dello sviluppo follicolare multiplo. Si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica, mediante ecografia pelvica, prima e durante la terapia specialmente nelle pazienti con la sindrome dell'ovaio policistico. L'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può ridurre l'incidenza dell'iperstimolazione. Questa sindrome può divenire un evento clinico serio caratterizzato da larghe cisti che possono facilmente rompersi. Una significativa iperstimolazione dovuta ad un'eccessiva risposta estrogenica può essere evitata se non viene somministrato l'hCG per indurre l'ovulazione. E' consigliabile in questi casi non somministrare hCG e consigliare la paziente di astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.
Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di ovociti/embrioni trasferiti.
La frequenza di aborto è più alta rispetto alla popolazione normale, ma è simile alla frequenza riscontrata in donne con altri problemi di fertilità.
Non sono stati descritti casi di ipersensibilità al GONAL-F®, tuttavia non è possibile escludere l'insorgenza di reazioni di natura anafilattica soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per fenomeni di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di prodotti a base di gonadotropine. In questa categoria di pazienti la prima somministrazione di Gonal-F dovrebbe essere preferibilmente eseguita in ambiente medico con la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione cardio-polmonare.L'autosomministrazione di Gonal-F dovrebbe essere consentita esclusivamente a pazienti ben motivate , adeguatamente addestrate e con la disponibilità di accesso ai consigli di un esperto.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI

L'uso concomitante di GONAL-F® con altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere una adeguata risposta ovarica.
Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.
GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

4.6. USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

4.7.EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE E SULL'USO DI MACCHINE

GONAL-F® non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

A seguito di terapia con GONAL-F® sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica che può verificarsi con un'incidenza superiore nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico . I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico ed una valutazione ecografica. In considerazione di quanto precedentemente detto, quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG per l'induzione dell'ovulazione. In questo modo verrebbero ridotte le possibilità di sviluppare la sindrome dell'iperstimolazione ovarica.
In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.
La frequenza di aborto è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti affette da altri problemi di fertilità.
In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.
Durante gli studi clinici il 24% dei pazienti ha riportato una o più reazioni locali di grado da moderato a grave in seguito all'iniezione di GONAL-F. Tra queste la più frequente è stata il dolore. Tali reazioni comparse soprattutto nei primi giorni di trattamento non hanno richiesto trattamenti specifici nè interruzione della terapia.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti di sovradosaggio dovuti a GONAL-F® , tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione così come descritto nel capitolo Avvertenze e Precauzioni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1.PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

GONAL-F® è ormone follicolostimolante umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica in cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO). Il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi.

5.2. PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Dopo somministrazione per via endovenosa, GONAL-F® si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminato con una emivita terminale di circa 1 giorno.
Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata viene eliminata con le urine.
Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute la concentrazione di GONAL-F® allo stadio stazionario si raggiunge entro 3-4 giorni ed è 3 volte superiore a quella che si ottiene dopo somministrazione singola.
GONAL-F® stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3. DATI PRECLINICI

In un ampio spettro di studi di tossicologia, acuta e cronica (fino a 13 settimane) negli animali (cani, gatti, scimmie) e di mutagenesi non sono stati riscontrati effetti degni di rilievo.
In ratti esposti a dosi farmacologiche di r-hFSH (≥40 UI/Kg/al giorno) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità.
Somministrato a dosi elevate (≥ 5 UI/Kg/al giorno) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con hMG di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-F® è controindicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ECCIPIENTI

Saccarosio
Sodio fosfato bibasico biidratò
Sodio fosfato monobasico biidrato
Acido fosforico
Idrossido di sodio

6.2. INCOMPATIBILITA'

Non esistono incompatibilità chimiche con GONAL-F®.

6.3. VALIDITA'

Il prodotto liofilizzato è stabile per 12 mesi conservato a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.4. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.5. NATURA DEL CONTENITORE

Fiale o boccette in vetro neutro bianco contenenti il liofilizzato (follitropina alfa 150 IU, saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico,idrossido di sodio, azoto).
Fiale in vetro neutro bianco contenenti il solvente (acqua per iniettabili 1 ml).

6.6. ISTRUZIONI PER L'USO

GONAL-F® é presentato in contenitori monodose.
Per ridurre al minimo le potenziali perdite di FSH per assorbimento alla siringa, GONAL-F® dovrebbe preferibilmente essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

6.7.TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Serono Laboratories (UK) Ltd
99 Bridge Road East
Welwyn Garden City (GB)

Maggio 1995

ALLEGATO II - AUTORIZZAZIONI E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A - DETENTORE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) DI FABBRICAZIONE (articolo 16, paragrafo 1 del regolamento del Consiglio 2309/93 che fa riferimento all'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE, successivamente modificata)**Error! Reference source not found.**

Serono Pharma S.p.A., Via de Blasio, Zona Industriale di Modugno, 70123 Bari, Italia.
Autorizzazione rilasciata dal Ministero della Sanità, Roma, Italia, in data 4 gennaio 1993

B - CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

(Articoli 2 e 3 della direttiva 92/26/CEE)

Prodotto medicinale soggetto a speciale prescrizione medica rinnovabile

C - OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il richiedente sottoporrà all'EMEA entro il 31 ottobre 1995 la relazione finale sullo studio di fertilizzazione in vitro effettuato negli S.U., n. GF 5533

La ditta dovrebbe rivedere su base permanente i seguenti punti relativi alla qualità e trasmettere all'EMEA i relativi dati entro i termini specificati:

ALLEGATO III - ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

GONAL-F 75 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

1 FIALA DI LIOFILIZZATO + 1 FIALA DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa, corrispondente a 75 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 75 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

3 FIALE DI LIOFILIZZATO + 3 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 75 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 75 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

5 FIALE DI LIOFILIZZATO + 5 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 75 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 75 [R]

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

10 FIALE DI LIOFILIZZATO + 10 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 75 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 75 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI INTRAMUSCOLARI O SOTTOCUTANEE

1 BOCCETTA DI LIOFILIZZATO + 1 FIALA DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una boccetta di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 75 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 75 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

3 BOCCETTE DI LIOFILIZZATO + 3 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una boccetta di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 75 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 75 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

5 BOCCETTE DI LIOFILIZZATO + 5 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una boccetta di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 75 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 75 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

10 BOCCETTE DI LIOFILIZZATO + 10 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una boccetta di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 75 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 150 R .

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

1 FIALA DI LIOFILIZZATO + 1 FIALA DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 150 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio

Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 150 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

3 FIALE DI LIOFILIZZATO + 3 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 150 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 150 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

5 FIALE DI LIOFILIZZATO + 5 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 150 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 150 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

10 FIALE DI LIOFILIZZATO + 10 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 150 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 150 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

1 BOCCETTA DI LIOFILIZZATO + 1 FIALA DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una boccetta di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 150 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 150 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

3 BOCCETTE DI LIOFILIZZATO + 3 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una boccetta di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 150 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 150 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

5 BOCCETTE DI LIOFILIZZATO + 5 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una boccetta di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 150 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

GONAL-F 150 R

FOLLITROPINA ALFA

PER INIEZIONI SOTTOCUTANEE

10 BOCCETTE DI LIOFILIZZATO + 10 FIALE DI SOLVENTE

COMPOSIZIONE

Una boccetta di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa , corrispondente a 150 UI di ormone follicolo-stimolante ricombinante umano
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio

Una fiala di solvente contiene: acqua per iniettabili 1 ml

INDICAZIONI E POSOLOGIA : Vedi foglio illustrativo interno

AVVERTENZE: Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

DA VENDERSI DIETRO PRESENTAZIONE DI RICETTA MEDICA

PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE: Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C ed al riparo dalla luce.

Prep. n. Scade il

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

AIC n.

Prezzo £.

Titolare AIC: SERONO Laboratories (UK) Ltd- 99 Bridge road east - Welwyn Garden City - GB

B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOME DELLA SPECIALITA'

GONAL-F® 75

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 75 UI

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F® viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Serono Laboratories (UK) Ltd,Welwyn Garden City, GB

Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari , I

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico

GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.

GONAL-F® è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte a superovulazione presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati, benchè il trattamento con GONAL-F® comporti raramente una sindrome di iperstimolazione ovarica significativa se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.

Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F®. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F® e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.

GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.

In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.

Nel caso si voglia praticare l'iniezione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano il piu' puliti possibile.

- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, fiala di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute)

- Apertura della fiala: dovreste avere una fiala contenente un liquido trasparente (il solvente) e una o più fiale contenenti Gonal-F (liofilizzato). La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- **Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.**

- **Apertura e preparazione della soluzione: Aprire la fiala contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nella fiala di Gonal-F. Se sono state prescritte più fiale di Gonal-F, aspirare nuovamente la soluzione nella siringa e ripetere l'operazione in un'altra fiala di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di fiale prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituite fino a 3 fiale di Gonal-F.**

- **Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finchè le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.**

- **Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.**

- **Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.**

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F®; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.
In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.
In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.
Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1995

GONAL-F® 75

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA
Principio attivo: follitropina alfa 75 IU
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA
Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO
FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F® viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Serono Laboratories (UK) Ltd, Welwyn Garden City, GB

Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari, I

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Usare sotto stretto controllo medico
GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI
GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.
GONAL-F® è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO
Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.
Le pazienti sottoposte a superovulazione presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati, benchè il trattamento con GONAL-F® comporti raramente una sindrome di iperstimolazione ovarica significativa se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.
Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti.
Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.

Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F®. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F® e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.

GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.

In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.

Nel caso si voglia praticare l'iniezione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano il piu' puliti possibile.

- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, fiala di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute)

- Apertura della fiala di solvente: La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere

tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- **Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.**

- **Apertura e preparazione della soluzione: Rimuovere il tappo di protezione dalla boccetta contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nel flacone di Gonal-F. Se sono stati prescritti più flaconi di Gonal-F, capovolgere il flacone, riaspirare la soluzione nella siringa e iniettarla in un altro flacone di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di flaconi prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituiti fino a 3 flaconi di Gonal-F.**

- **Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finchè le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.**

- **Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.**

- **Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.**

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F®; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.
In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.
In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.
Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1995

GONAL-F® 150

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 150 IU

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F® viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Serono Laboratories (UK) Ltd, Welwyn Garden City, GB

Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari, I

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico

GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.

GONAL-F® è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte a superovulazione presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati, benchè il trattamento con GONAL-F® comporti raramente una sindrome di iperstimolazione ovarica significativa se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.

Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F®. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F® e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.

GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato svuluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.

In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.

Nel caso si voglia practicar l'inizione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano il pui puliti possibile.

- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batufoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, flacone di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute)

- Apertura della fiala di solvente: La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- **Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.**

- **Apertura e preparazione della soluzione: Aprire la fiala contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nella fiala di Gonal-F. Se sono state prescritte più fiale di Gonal-F, aspirare nuovamente la soluzione nella siringa e ripetere l'operazione in un'altra fiala di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di fiale prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituite fino a 3 fiale di Gonal-F.**

- **Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finchè le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.**

- **Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.**

- **Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.**

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F®; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.
In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.
In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.
Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1995

GONAL-F® 150

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA
Principio attivo: follitropina alfa 150 IU
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA
Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per iniettabili).

USO
FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F® viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Serono Laboratories (UK) Ltd, Welwyn Garden City, GB

Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari, I

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Usare sotto stretto controllo medico
GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI
GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.
GONAL-F® è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO
Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.
Le pazienti sottoposte a superovulazione presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati, benchè il trattamento con GONAL-F® comporti raramente una sindrome di iperstimolazione ovarica significativa se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.
Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti.
Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.

Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F®. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F® e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.

GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.

In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.

Nel caso si voglia practicar l'inizione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- **Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano il pui puliti possibile.**
- **Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batufoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, flacone di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute) .**
- **Apertura della fiala di solvente: La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.**

- **Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.**

- **Apertura e preparazione della soluzione: Rimuovere il tappo di protezione dalla boccetta contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nel flacone di Gonal-F. Se sono stati prescritti più flaconi di Gonal-F, capovolgere il flacone, riaspirare la soluzione nella siringa e iniettarla in un altro flacone di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di flaconi prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituiti fino a 3 flaconi di Gonal-F.**

- **Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finchè le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.**

- **Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.**

- **Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.**

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F®; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.
In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.
In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.
Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1995

96A3749

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(8651408) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

L. 15.000